

Comunicazioni Orali

AWARENESS OF MALE OSTEOPOROSIS: AN EVALUATION BASED ON OUTPATIENT REFERRAL TO A BONE CLINIC

Gherardo Mazziotti, Stefania Bonadonna, Simonetta Bossoni, Mauro Doga, Iliaria Patelli, Andrea Giustina

Department of Internal Medicine, University of Brescia (Italy)

Several studies have clearly demonstrated that osteoporosis may develop in men as well as in women, although with mechanisms that may be different between the two sexes. In this report, we have reviewed the data regarding the osteoporosis prevalence in the males who attended the Bone Center of the University of Brescia between 2001 and 2006. In this period, 1362 subjects referred to our out-patient osteoporosis clinic. One-hundred-thirty-six (9.9%) were males and 50 of them (36.8%) were aged subjects (median age 70 years, range: 65-82). The subjects were investigated for the risk factors of osteoporosis by a standardized questionnaire and all of them underwent bone mineral density (BMD) and bone metabolism evaluation. The questionnaire revealed one or more risk factors for osteoporosis in 81 subjects: 2 subjects (1.4%) had family history of osteoporosis, 9 subjects (6.6%) were with lifestyle risk factors for osteoporosis, 26 subjects (19.1%) were taking oral glucocorticoids and 43 subjects (31.6%) had diseases known to be associated with bone loss (hypopituitarism in 15, acromegaly in 13, primary hypogonadism in 9, hyperthyroidism in 2 and celiac disease in the other 3 subjects). Moreover, a secondary hyperparathyroidism due to vitamin D deficiency was demonstrated in other 14 subjects (10.3%), all of them older than 65 years aged, who were not shown to have risk factor for osteoporosis when were investigated by the questionnaire. Therefore, 95 out of 136 males (69.8%) subjects had historical and clinical conditions predisposing to bone loss [Group A-(Risk)], whereas 41 subjects (30.2%) did not show any evident risk factor for osteoporosis [Group B-(No-Risk)]. A pathological BMD (T-score < -1.0 SD) was found in 74 subjects (54.4%), with higher prevalence in Group A-(Risk) patients as compared with those of Group B-(No-Risk). In subjects of Group B-(No-Risk), but not in those of Group A-(Risk), T-score was significantly and inversely correlated with the age of subjects ($r: -0.48; p=0.001$). In conclusion: 1. men are only 10% of the subjects attending an out-patient clinic of osteoporosis, suggesting that the referral of males is exceedingly low in relation to the known prevalence of the disease. 2. Not only this referral is modest but also frequently inappropriate, as suggested by the fact that only one half of the subjects were with known risk factors for osteoporosis and/or with a pathological BMD. 3. Interestingly, some of the patients in low-risk group showed a pathological BMD mainly in relation to the age, suggesting that male aged subjects may be found with low BMD even in the absence of known risk factors for osteoporosis.

“AWARENESS” DELL’OSTEOPOROSI MASCHILE: UNO STUDIO BASATO SU PAZIENTI AMBULATORIALI AFFERENTI AD UN CENTRO DELL’OSTEOPOROSI

Gherardo Mazziotti, Stefania Bonadonna, Simonetta Bossoni, Mauro Doga, Iliaria Patelli, Andrea Giustina

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

Numerosi studi hanno dimostrato che l'osteoporosi non è una malattia ad appannaggio esclusivo del sesso femminile, potendo anche interessare i soggetti di sesso maschile. In questo studio riportiamo i dati clinici dei soggetti di sesso maschile afferenti all'Ambulatorio dell'Osteoporosi dell'Università di Brescia nel periodo 2001-2006. In questo periodo sono stati visitati presso il nostro centro 1362 soggetti dei quali 136 (9.9%) erano di sesso maschile e di questi 50 (36.8%) erano in età geriatrica (età mediana 70 anni, intervallo: 65-82). Tutti i soggetti sono stati valutati mediante questionario standardizzato per i fattori di rischio per l'osteoporosi ed è stato effettuato lo studio del metabolismo osseo e della densità ossea. 81 soggetti presentavano uno o più fattori di rischio per l'osteoporosi: 2 soggetti (1.4%) presentavano una familiarità per osteoporosi, 9 soggetti (6.6%) riferivano abitudini di vita a rischio, 26 soggetti (19.1%) assumevano glucocorticoidi and 43 soggetti (31.6%) presentavano malattie associate ad osteoporosi (ipopituitarismo in 15, acromegalia in 13, ipogonadismo primitivo in 9, ipertiroidismo in 2 e malattia celiaca in altri 3 soggetti). Altri 14 soggetti (10.3%), tutti di età > 65 anni, che non avevano fattori di rischio noti per osteoporosi, presentavano un iperparatiroidismo secondario a deficit di vitamina D. Quindi 95 dei 136 soggetti maschi (69.8%) vennero classificati come a rischio di osteoporosi [Gruppo A], mentre 41 (30.2%) vennero considerati come soggetti non a rischio [Gruppo B]. La valutazione della densità ossea mostrava una BMD patologica (T-score < -1.0 SD) in 74 soggetti (54.4%), con una frequenza significativamente più elevata nel gruppo A rispetto al gruppo B. Nei soggetti del gruppo B, ma non in quelli del gruppo A, il T-score era significativamente correlato con l'età dei soggetti. In conclusione i maschi rappresentano solo il 10% dei soggetti che afferiscono ad un ambulatorio dell'osteoporosi, essendo questa percentuale modesta in relazione alla prevalenza della malattia nella popolazione generale. L'accesso dei maschi ad un ambulatorio dell'osteoporosi oltre ad essere modesta è a volte inappropriata, come suggerito dal dato che solo il 50% dei nostri soggetti presentava fattori di rischio per osteoporosi e/o una BMD patologica. Infine, nel gruppo classificato come non a rischio per osteoporosi sulla base del questionario e dello studio metabolico osseo, la BMD era inversamente correlata all'età dei soggetti, cosicché in età geriatrica si poteva osservare osteoporosi anche in assenza di evidenti fattori di rischio.

EFFECTS OF ESTRADIOL LEVELS AND AROMATASE ACTIVITY ON OSTEOPOROTIC RISK IN "SIENA OSTEOPOROSI" EPIDEMIOLOGICAL COHORT

Vincenzo De Paola, Daniela Merlotti, Luigi Gennari, Giuseppe Martini, Fabrizio Valleggi, Stefano Gonnelli, Beatrice Franci, Stella Campagna, Barbara Lucani, Ranuccio Nuti

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

Sexual steroids play an important role in the regulation of bone turnover in males and females. However, the role of physiological variations in androgen and estrogen levels on bone metabolism in elderly men and postmenopausal women is not clearly understood. In this study, we assessed circulating sex hormone levels and sex hormone binding globulin (SHBG) in 700 males and females (aged > 50years), participating in the epidemiologic project "Siena Osteoporosi". For each subject we evaluated femoral and lumbar bone mineral density (BMD, DEXA), ultrasonographic parameters at heel and phalanges, and serum CTX and bone alkaline phosphatase (BALP), as markers of bone turnover. The free androgen index (FAI) and free estrogen index (FEI), as a measure of free hormone levels, were calculated as the ratios between total hormone levels and SHBG. Both in males and in postmenopausal females we demonstrated a progressive decrease in the serum FEI and FAI levels, mainly due to parallel increase in SHBG. Interestingly, in osteoporotic subjects of both sexes we observed decreased FEI levels and increased SHBG with respect to non osteoporotic subjects, without any significant difference concerning testosterone or FAI levels. This could suggest a reduced aromatase efficiency in osteoporotic males and females. In order to evaluate the existence of genetic variation in aromatase activity we analyzed polymorphisms in the aromatase *CYP19* gene. In both sexes, particular *CYP19* allelic variants were associated with reduced total and free estradiol levels and with decreased BMD. In conclusion, the production of estrogen by androgenic precursors may play an important role for bone health in postmenopausal females as well as in elderly males. Moreover, serum estradiol concentrations could be, at least in part, genetically determined, due to the existence of allelic variation in aromatase *CYP19* gene.

EFFETTI DEI LIVELLI CIRCOLANTI DI ESTRADIOLO E DELL'ATTIVITÀ AROMATASICA SUL RISCHIO OSTEOPOROTICO NELL'AMBITO DEL PROGETTO EPIDEMIOLOGICO "SIENA OSTEOPOROSI"

Vincenzo De Paola, Daniela Merlotti, Luigi Gennari, Giuseppe Martini, Fabrizio Valleggi, Stefano Gonnelli, Beatrice Franci, Stella Campagna, Barbara Lucani, Ranuccio Nuti

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

Gli steroidi sessuali hanno un ruolo importante nella regolazione del rimodellamento osseo in entrambi i sessi. Ad oggi comunque, il ruolo delle variazioni delle concentrazioni di estrogeni ed androgeni circolanti nella donna in menopausa e nell'uomo anziano sulla massa ossea e sul rimodellamento scheletrico non è ben definito. Abbiamo, perciò, valutato le concentrazioni di steroidi sessuali e della proteina legante (SHBG) in un campione di 700 uomini e donne (>50 anni), appartenenti al progetto epidemiologico "Siena Osteoporosi". Per ogni soggetto sono state misurate la BMD femorale e lombare, i parametri ultrasonografici a livello del calcagno e delle falangi, e come markers di rimodellamento osseo i CTX sierici e l'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina (BALP). Il *free androgen index* (FAI) ed il *free estrogen index* (FEI), espressione degli steroidi sessuali liberi, sono stati inoltre calcolati come il rapporto tra i livelli di ormoni totali e la SHBG. Sia nella donna in menopausa che nell'uomo abbiamo osservato un progressivo calo dei livelli circolanti di FEI e FAI, prevalentemente determinato dall'incremento dei valori di SHBG. Nei soggetti con osteoporosi abbiamo riscontrato una riduzione dei livelli di FEI ed un incremento del SHBG, senza significative differenze nelle concentrazioni di testosterone e FAI. Questo potrebbe indicare l'esistenza, in entrambi i sessi, di una minore efficienza dell'attività aromatasica nei pazienti con osteoporosi. Per valutare la possibilità di una predisposizione genetica abbiamo esaminato alcuni polimorfismi del gene che codifica per l'aromatasi (*CYP19*). In entrambi i sessi, la presenza di alcune varianti alleliche di *CYP19* si è dimostrata associata a bassi valori di estradiolo totale e libero nonché a bassi valori di BMD. In conclusione, la produzione di estrogeni a partire da precursori androgenici sembra svolgere un ruolo determinante per la salute ossea della donna in menopausa e dell'uomo a partire dai 50 anni. Le concentrazioni di estradiolo circolanti potrebbero essere, almeno in parte, geneticamente determinate, in relazione all'esistenza di differenze alleliche del gene *CYP19*.

ESSENTIAL LEVELS OF MEDICAL CARE: EFFICACY AND UTILITY OF THE CRITERIA FOR BONE DENSITOMETRY ALLOCATION

Massimo Varenna, Lucia Binelli, Francesca Zucchi, Silvia Casari, Luigi Sinigaglia

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

The decree of the Italian Prime Minister published on 7th May 2007 ruled on the national criteria for the allocation of bone densitometry. The aim of this study was to evaluate the efficacy and the real utility of these criteria, by using them retrospectively on a sample of 11250 subjects (10402 female, 848 male), referred to our Centre since October 1990 to May 2007 for their first densitometric assessment. Besides sensitivity and specificity, for each criterion we calculated the relative risk increase, the odd ratio for the risk of Osteoporosis (OP), the predictive value and the number of patients needed to screen to found a subject with OP (NNS). Overall, such criteria would lead to perform a bone densitometry assessment only in 3294 subjects (29.2% of the whole sample), allowing the diagnosis of OP on 1281 patients, instead of diagnosing 3290 patients, with a percentage of missing diagnosis as great as 61,1%. Consistent with the legislator's aim, each criterion showed a high level of specificity, despite of a poor sensitivity. The criterion that provides for 3 risk factors at the same time to screen a postmenopausal woman seemed to be extremely restrictive, allowing to screen only 242 subjects out of 8427 postmenopausal women (2.9%). This would permit to diagnose as OP only 101 patients, instead of 2644 patients diagnosed as having OP in subjects with less than 3 risk factors (96.2% of missing diagnosis). Furthermore, such criterion did not show a higher level of sensibility and specificity when compared to the group of patients with only 2 contemporary risk factors, showing only a 4% increase of the relative risk and a NNS just lower (7 vs 8). In conclusion, because of the high prevalence of disease in the general population and since clinical risk factors are not predictive enough for the diagnosis of OP or his exclusion, the criteria used by our National Health Service for the allocation of bone densitometry show a poor performance in the attempt to prevent osteoporotic fractures.

LIVELLI ESSENZIALI DI ASSISTENZA: EFFICACIA ED UTILITÀ DEI CRITERI PER L'EROGAZIONE DELLA DENSITOMETRIA OSSEA

Massimo Varenna, Lucia Binelli, Francesca Zucchi, Silvia Casari, Luigi Sinigaglia

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

Con il DPCM del 7 maggio 2007, vengono deliberati i criteri nazionali per l'erogazione della densitometria ossea. Scopo del presente studio è stato quello di valutare l'efficacia e la reale utilità di tali criteri, applicandoli retrospettivamente in una casistica di 11.250 soggetti (femmine 10.402; maschi 848) che dall'ottobre 1990 al maggio 2007 si sono rivolti presso il nostro Centro per eseguire la loro prima densitometria. Per ognuno dei singoli criteri, oltre ai valori di sensibilità e specificità, sono stati calcolati l'incremento del rischio relativo, l'odd ratio per il rischio di Osteoporosi (OP), il valore predittivo del criterio ed il numero di pazienti da esaminare per individuare un soggetto affetto da OP (NNS). Globalmente tali criteri avrebbero consentito l'esecuzione della densitometria ossea solo in 3.294 pazienti (29,2% della casistica), consentendo la diagnosi di OP in 1.281 soggetti, contro una prevalenza di malattia nell'intero campione di 3.290 pazienti, con una percentuale di diagnosi perdute del 61,1%. I singoli criteri, come era nell'intenzione del legislatore, mostrano tutti un elevato livello di specificità, ma una sensibilità modesta. Il criterio che prevede la presenza contemporanea di 3 fattori di rischio per lo screening delle donne in menopausa appare un criterio oltremodo restrittivo che avrebbe consentito di esaminare solo 242 soggetti su 8.427 donne in menopausa (2,9%), consentendo di porre diagnosi di OP solo in 101 pazienti contro le 2.644 diagnosi di OP in soggetti che presentavano meno di 3 fattori di rischio contemporanei (96,2% di diagnosi perdute). Tale criterio inoltre, non mostra un'efficacia sostanzialmente più elevata in termini di sensibilità e specificità rispetto al gruppo di soggetti che presentavano la contemporanea presenza di solo 2 fattori di rischio, con un incremento del rischio relativo di solo il 4% e con un NNS solo di poco inferiore (7 vs 8). In conclusione, per l'elevata prevalenza di malattia nella popolazione generale non selezionata e per il fatto che i fattori di rischio clinici non sono sufficientemente predittivi per la diagnosi di OP o la sua esclusione, i criteri adottati dal Servizio Sanitario Nazionale che regolano l'esecuzione della densitometria ossea non garantiscono adeguati livelli di efficacia nella strategia di prevenzione delle fratture osteoporotiche.

COMPARISON OF THE IN VITRO RESPONSE OF DIFFERENT DEXA SYSTEMS (DUAL ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY)

Andrea Guasti¹, Chiara Cepollaro², Silvia Targetti¹, Maria Luisa Brandi², Cesare Gori¹

¹ U.O. Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Careggi", Florence (Italy)

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

The responses of thirteen DEXA equipment produced by three different manufactures (Hologic, Lunar and L'ACN) were analyzed in order to compare the bone mineral density (BMD) values obtained with two different calibration phantoms: Hologic phantom (HP) and Lunar phantom (LP), ESP.

The measurements obtained with HP showed good agreement of Lunar systems among themselves (difference 1.8%) as well as for Hologic systems (difference 0.8%). However, the average response of Lunar systems differ from that of Hologic systems of 13%. There is scarce agreement among the three L'ACN systems (8.4%). This difference may originate either from different calibration methods of the systems or from an incorrect calibration or from the specific composition of the phantoms. Actually, the LP, made out of aluminum steps, has a density quite far from that of normal bone, whereas the HP has an average density similar to that of normal bone. Therefore we can suppose that Hologic systems, are specifically designed in order to give correct *numerical* density values near the mean bone density. Additionally with the LP measurements we noticed a difference of 7.5% between two Hologic systems: this can be explained considering that each machine is calibrated with its *own* phantom, whose actual density may differ from that of another up to ~5%. Similarly the differences encountered among Lunar systems may bear the same justification (2.2% density difference).

From our results we can deduce that the calibration is a critical point for BMD determination. Each system must be calibrated with its own phantom. The wide range of numerical BMD values obtained with the same phantom over different machines demonstrates that the clinical comparison of numerical BMD values of the same patient obtained with different systems is not a trivial task. Moreover, it is evident the importance of reference phantoms to test the response of the equipment: it should be mandatory to use a phantom with density equivalent to that of bone to test the systems for actual bone density and a phantom with wide step densities to test the linearity over a wide range. From our results we concluded that the use of both the HP and LP phantoms is a helpful method for a comparison of the systems.

CONFRONTO DELLA RISPOSTA IN VITRO DI DIFFERENTI APPARECCHIATURE DEXA (DUAL ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY)

Andrea Guasti¹, Chiara Cepollaro², Silvia Targetti¹, Maria Luisa Brandi², Cesare Gori¹

¹ SOD Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

² Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze

In questo lavoro confrontiamo le risposte della misura di densità ossea (BMD) di tredici apparecchiature DEXA prodotte da tre aziende presenti sul territorio nazionale (Hologic, Lunar e L'ACN). Le misure sono stata effettuate utilizzando due fantocci diversi: (HP) di Hologic e (LP) Lunar

Le misure ottenute con HP mostrano un buon accordo tra i sistemi Lunar (differenza 1.8%) così come per i sistemi Hologic (differenza 0.8%). Comunque, la risposta media di sistemi Lunar differisce da quelli Hologic del 13%. I tre sistemi L'ACN differiscono tra loro dell'8.4%.

Questa differenza può essere originata dai diversi sistemi di calibrazione delle apparecchiature, da una errata calibrazione o dalla specifica composizione dei fantocci. Il fantoccio LP, realizzato in alluminio a gradini ha una densità molto diversa da quello dell'osso, mentre l'HP ha una densità media simile a quello dell'osso.

Da ciò si deduce che HP è progettato specificatamente per dare valori di densità vicini a quelli dell'osso senza tenere conto della linearità di risposta nell'intero range.

Quanto al fantoccio LP, si verifica una differenza di 7.5% tra due sistemi di Hologic, il che può essere giustificato dal fatto che ogni macchina è calibrata con il proprio fantoccio la cui densità può differire da quella di un altro del 5%.

In maniera simile le differenze di densità (2.2%) riscontrate nei sistemi Lunar possono avere la stessa giustificazione. Dai risultati possiamo dedurre che la calibrazione è un punto critico per la determinazione del BMD. Ogni sistema deve essere calibrato con il proprio fantoccio.

La distribuzione dei valori di BMD ottenuta con lo stesso fantoccio su macchine diverse dimostra che il confronto clinico di BMD dello stesso paziente ottenuto con apparecchiature diverse non è di facile interpretazione.

Inoltre, è evidente l'importanza di fantocci di riferimento per esaminare la risposta delle varie apparecchiature: dovrebbe essere obbligatorio l'utilizzo di un fantoccio con densità equivalente a quella dell'osso unitamente a quello di un fantoccio con inserti di diversa densità per valutare la linearità su tutto il range.

Quindi concludiamo che l'uso dei fantocci HP ed LP è un metodo utile per paragonare risultati ottenibili con i vari sistemi DEXA.

EFFECT ON PERIPROSTHETIC BMD OF PROGRESSIVE SHORTENING OF THE FEMORAL STEM IN A SHORT-STEMMED PROSTHESIS

Carlina V. Albanese, Laura Pavan, Viviana De Tullio, Francesco S. Santori, Roberto Passariello

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

Bone resorption in the proximal femur is commonly seen after cementless total hip arthroplasty (THA). One of the main determinants of proximal bone remodeling seems to be prosthesis design. DXA measured precisely the amount of periprosthetic bone mass. In this study we evaluated the influence on BMD of two different ultra-short implants with proximal load transfer, in order to study how a specific design can affect femoral bone remodeling. Biomechanical tests have confirmed that stress distribution in proximal lateral and medial femoral regions allows to remove the diaphyseal portion of the stem. In thirty-three patients operated with THA were evaluated two custom made implant characterized by the ultra-short stem and large lateral flare: Type 1 (Stanmore Orthopaedics) [extremely short distal stem (n=10)] and Type 2 (DePuy International Ltd) [stem virtually absent (n=23)]. DXA measurements (Hologic QDR 4500 W, MA, USA) of periprosthetic, contralateral hip (Total hip), and lumbar spine (L1-L4) BMD were performed 3 years after THA. Due to the peculiar prosthetic designs, a specific protocol of analysis with five regions of interest (ROI) was developed: 1 (greater trochanter), 2 and 4 (respectively lateral and medial of the ultra-short stem), 3 (below the tip) and 5 (calcar) applied also at the non-operated contralateral femur to calculate the percentage of contralateral BMD. Age was statistically lower ($p=0.001$) in Type 2. BMD of lumbar spine and contralateral total hip were not statistically different in the two study groups. Significant differences in BMD were found in ROI 4 and 5 ($p<0.001$). The percentage of contralateral BMD was higher in Type 2 in ROI 2 ($p=0.009$), 4 ($p<0.001$) and 5 ($p=0.01$). Progressive shortening of femoral stem produces a more proximal loading, which effectively preserves in time metaphyseal bone stock and increases periprosthetic BMD in the medial ROIs. The increased BMD in periprosthetic lateral and medial proximal regions in the operated hip respect to the contralateral femur seems to be due not only to the increased weight-bearing, but also to the specific ultra-short stem design.

EFFETTO SULLA BMD PERIPROTESICA DEL PROGRESSIVO ACCORCIAMENTO DELLO STELO FEMORALE IN UNA PROTESI A STELO CORTO

Carlina V. Albanese, Laura Pavan, Viviana De Tullio, Francesco S. Santori, Roberto Passariello

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

Il riassorbimento osseo nel femore prossimale è frequente dopo l'impianto di protesi totale d'anca (PTA) non cementata. Causa principale del rimodellamento osseo sembra essere il design protesico. La DXA misura con precisione la massa ossea periprotetica. In questo studio abbiamo studiato due impianti ultra-corti caratterizzati da trasferimento prossimale del carico, per valutarne l'influenza sul rimodellamento osseo. Testi biomeccanici hanno confermato che il trasferimento del carico meccanico femorale in regione mediale e laterale, consente di rimuovere la porzione diafisaria dello stelo. In 33 pazienti operati di PTA, sono stati valutati due design protesici, prodotti su misura, caratterizzati da stelo ultra-corto e pronunciata sporgenza laterale: Tipo 1 (Stanmore Orthopaedics), [stelo distale estremamente corto (n=10)] e Tipo 2 (DePuy International Ltd), [stelo virtualmente assente (n=23)]. La misurazione DXA (Hologic QDR 4500 W, MA, USA) della BMD periprotetica, del femore non operato (total hip) e lombare (L1-L4) è stata eseguita 3 anni dopo l'intervento di PTA. E' stato utilizzato uno specifico protocollo di analisi periprotetico, caratterizzato da cinque regioni di interesse (ROI): 1 (gran trocantere), 2 e 4 (regioni laterale e mediale), 3 (sotto l'apice distale) e 5 (calcar), applicato anche al femore controlaterale non operato per calcolare la BMD percentuale dell'anca controlaterale. L'età è risultata più bassa ($p=0.001$) nel Tipo 2. La DXA standard lombare e femorale, non ha evidenziato differenze tra i due gruppi. La BMD è risultata più elevata nel gruppo Tipo 2 nelle ROI 4 e 5 ($p<0.001$). La BMD percentuale dell'anca controlaterale è risultata più alta nel Tipo 2 nelle ROI 2 ($p=0.009$), 4 ($p<0.001$) e 5 ($p=0.01$). L'accorciamento progressivo dello stelo femorale determina una distribuzione del carico più prossimale, con conservazione della massa ossea metafisaria. L'aumentata BMD nelle regioni laterali e mediali dell'anca operata rispetto al femore controlaterale sembra dovuta non solo all'aumentato carico ma anche allo specifico disegno ultra-corto dello stelo.

CORRELATIONS BETWEEN PEAK OF BONE MASS AND GLOBAL PHYSICAL ACTIVITY IN A POPULATION OF YOUNG ADULTS

Christian Leli¹, Leonella Pasqualini¹, Gianluigi Fabbriani¹, Laura Callarelli¹, Matteo Brozzetti¹, Francesco Coscia², Anna Maria Scarponi¹, Elmo Mannarino¹

¹ Department of Internal and Experimental Medicine, University of Perugia (Italy)

² Motor Sciences School, University of Perugia (Italy)

It's known that physical activity is one of the major determinants of bone mineral density and content. Few retrospective studies considered the relation between global physical activity, carried out during adolescence and young adult period, and the peak of bone mass. The purpose of our retrospective study was to evaluate, the correlations between the leisure time sports-related physical activity, the occupational physical activity and the commuting physical activity with the peak of bone mass. Twenty-six male students (aged $24 \pm 1,8$) and 28 female students (aged $23 \pm 2,25$) participated to the study. Using "Paffenbarger Physical Activity", and "Historical Leisure Activity" Questionnaires, we recorded data about kind and amount of the global physical activity carried on, in the past 15 years. The intensity of these activities has been scored in multiples of basic metabolic rates (METs). Bone mineral content (BMC, g), area (cm^2), and bone mineral density (BMD, g/cm^2) were measured using dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA) at the lumbar spine and femoral neck. The male subjects performed a leisure time sports-related physical activity significantly higher, compared with the female group ($35,96 \pm 15,1$ METs/hour vs $20,41 \pm 19,4$ METs/hour, $p < 0,04$). In the female group we found a statistically significant positive correlation at the lumbar spine between total METs and BMD ($r=0,6$; $p=0,039$), total METs and the T-Score ($r=0,606$; $p=0,037$), and Total METs and the Z-Score ($r=0,581$; $p=0,048$). Results of our study seem to indicate that females, who are known to be burdened by a greater risk of fracture, although an amount of sports-related physical activity significantly inferior, exhibit greater sensitivity of the trabecular bone to the osteogenic effect of physical activity.

CORRELAZIONI TRA PICCO DI MASSA OSSEA E ATTIVITÀ FISICA "GLOBALE" SVOLTA IN ETÀ ADOLESCENZIALE E GIOVANILE

Christian Leli¹, Leonella Pasqualini¹, Gianluigi Fabbriani¹, Laura Callarelli¹, Matteo Brozzetti¹, Francesco Coscia², Anna Maria Scarponi¹, Elmo Mannarino¹

¹ Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Perugia

² Corso di Laurea in Scienze Motorie, Università degli Studi di Perugia

È noto che l'attività fisica costituisce uno dei principali fattori determinanti la densità minerale ossea. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare, retrospettivamente, mediante appositi questionari, le correlazioni esistenti tra i vari tipi di attività fisica ed il picco di massa ossea. Sono stati studiati 26 studenti di sesso maschile (età media $24 \pm 1,8$ anni) e 28 studenti di sesso femminile (età media $23 \pm 2,25$ anni). Mediante l'impiego del "Paffenbarger Physical Activity Questionnaire" e dell' "Historical Leisure Activity Questionnaire", sono stati raccolti i dati relativi ai diversi tipi di attività fisica globalmente svolta nei 15 anni precedenti: attività fisica legata al fitness (attività fisica ad elevata intensità o sportiva svolta nel tempo libero), attività lavorativa (attività fisica ad intensità moderato-intensa) e attività fisica della vita quotidiana (attività fisica di lieve intensità, es. percorso casa-lavoro, casa-scuola, etc.). L'intensità di tali attività è stata espressa in equivalenti metabolici (METs). Il contenuto minerale osseo (BMC, grammi), l'area (cm^2), e la densità minerale ossea (BMD, g/cm^2) sono stati misurati mediante densitometria ossea computerizzata (DEXA) a livello del rachide lombare e del femore prossimale. Gli studenti di sesso maschile hanno svolto un'attività fisica finalizzata al fitness significativamente più intensa rispetto a quelli di sesso femminile ($35,96 \pm 15,1$ METs/ora vs $20,41 \pm 19,4$ METs/ora, $p < 0,04$) mentre nel gruppo femminile è stata evidenziata una correlazione positiva, al rachide lombare, tra i METs totali e la BMD ($r=0,6$; $p=0,039$), tra i METs totali ed il T-Score ($r=0,606$; $p=0,037$), e tra i METs totali e lo Z-Score ($r=0,581$; $p=0,048$). I risultati del nostro studio sembrano evidenziare che nei soggetti di sesso femminile, gravati da un maggiore rischio fratturativo globale, nonostante un livello di attività fisica finalizzata al fitness significativamente inferiore, esiste una maggiore sensibilità dell'osso trabecolare all'effetto osteogenizzante dell'attività fisica.

HYPOVITAMINOSIS D IN PATIENTS WITH RHEUMATIC DISEASE

Stefania Gasparini, Rita Girolimetti, Ferdinando Silveri

Chair of Rheumatology, Università Politecnica delle Marche, Ancona (Italy)

Several epidemiologic studies revealed the presence of a high percentage of hypovitaminosis D in the general population. In Italy, about a three quarter of elderly people had insufficient levels of vitamin D. Although the recommended serum value of vitamin D is debated, most of the Authors consider level > 20 ng/ml necessary to maintain a good calcium homeostasis (US Dpt of Health and Human Service). For other authors this level should be enhanced to 30 ng/ml. Surely a serum level < 12 ng/ml is to be considered as a severe deficiency.

Materials and methods. In this study we measured the circulating serum levels of 25-OH-vitamin D in postmenopausal patients admitted to the Rheumatologic Clinic in the period of February and May 2007. 95 patients were studied, all the women didn't receive any osteoporosis treatment (estrogens, bisphosphonates, PTH, raloxifene, strontium ranelate), the mean age was 67.55 (SD 18), 15 of patients was affected by rheumatoid arthritis, 12 by chondrocalcinosis, 12 by connective tissue disease, 11 by fibromyalgia, 11 by osteoporosis, 34 affected by other rheumatic disease. 52 patients (54.7%) had a severe deficiency (serum levels under 12 ng/ml) while only 24.2% of patients presented adequate circulating levels (>20 ng/ml).

Conclusions. In our study we noted that more than 50% of patients had a severe deficiency of vitamin D, comparable with data observed in epidemiological study in the general population. No significant differences were noted between the subgroup of patients with rheumatic disease.

IPOVITAMINOSI D NELLE MALATTIE REUMATICHE

Stefania Gasparini, Rita Girolimetti, Ferdinando Silveri

Cattedra di Reumatologia, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Numerosi studi epidemiologici hanno rivelato la carenza di vitamina D, in alta percentuale, nella popolazione generale. In Italia, sono stati riscontrati livelli insufficienti di vitamina D in circa il 75% degli ultrasessantenni. Sebbene non ci sia un accordo univoco su quali siano i livelli accettabili di vitamina D, la maggior parte degli Autori ritiene che livelli di vitamina D superiori a 20 ng/ml siano indispensabili per mantenere una buona omeostasi del tessuto scheletrico (US Dpt of Health and Human Service). Secondo alcuni tale livello dovrebbe essere innalzato a 30 ng/dl. Valori sierici di 25(OH) vitamina D < 12 ng/ml sono da considerare gravemente carenti.

Materiali e metodi. In questo studio abbiamo dosato i livelli circolanti di 25 (OH) vitamina D in una popolazione di donne in post menopausa ricoverate presso la Clinica Reumatologica dell'Università Politecnica delle Marche nel quadri-mestre febbraio-maggio 2007. Abbiamo studiato 95 pazienti, non in trattamento con farmaci osteotropi (estrogeni, bisfosfonati, raloxifene, ranelato di stronzio, teriparatide e vitamina D), di età media pari a 67.55 anni (DS 18), affette da artrite reumatoide (n. 15), condrocalcinosi (n. 12), connettiviti (n. 12), fibromialgia (n. 11), osteoporosi (n. 11) ed altre malattie reumatiche (n. 34). L'analisi dei risultati ha rivelato che ben 52 pazienti, pari al 54.7%, presentavano livelli di 25(OH) vitamina D < 12 ng/ml. Soltanto il 24.2% delle pazienti mostravano valori sierici soddisfacenti di vitamina D in circolo, > 20 ng/ml.

Conclusioni. Nella nostra casistica abbiamo riscontrato in oltre il 50% dei casi una grave carenza di vitamina D, analogamente a quanto osservato nei diversi studi epidemiologici nella popolazione generale. Non abbiamo riscontrato differenze significative dei livelli sierici di vitamina D tra le diverse malattie reumatiche.

PREVALENCE AND CLINICAL MEANING OF HYPOVITAMINOSIS D IN AN ACUTE WARD OF INTERNAL MEDICINE

Catia Cattelan, Fatima Silva-Netto, Stefania Sella, Sara Zordan, Giuseppe Realdi, Sandro Giannini

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

Hypovitaminosis D is a frequent condition in the general Italian population. The aim of this study was to evaluate the prevalence and the clinical meaning of hypovitaminosis D, in a population of hospitalized subjects in a Division of Internal Medicine.

We studied 90 female patients, aged 22-94 years ($M \pm DS$: 77 ± 12), with Barthel Index at the discharge from hospital of 71 ± 33 (0-100). The more representative discharge diagnosis was congestive heart failure, coronary heart disease, cardiovascular disease, respiratory and gastrointestinal diseases, neoplasia.

The mean values of serum 25-OH-D were $23,5 \pm 19,4$ nmol/l. Two patients (2,2%) were vitamin D replete, twenty patients (22,2%) were vitamin D insufficient and sixty-eight patients (75,6%) were vitamin D deficient. The mean value of PTH was $109,6 \pm 69,7$ ng/l. Eighty-five women were normocalcemic ($Ca < 10.0$ mg/dl), five were hypercalcemic, four of them with a calcium and phosphorus profile suggestive of PHPT and the other one with iatrogenic hypercalcemia. Bone ALP was increased in 23 patients (25,8%).

The 25-OH-D values didn't change with age, educational level, season, sun exposure and dairy calcium intake with diet, whereas they were positively correlated with calcium-vitamin D supplements intake or only vitamin D supplements. Moreover, these values didn't change with type of disease which led to hospitalization, except for a trend to a significant association between hypovitaminosis D and congestive heart failure. The main predictors of serum PTH levels were age and 25-OH-D levels.

These data suggest that hypovitaminosis D is correlated to the deficiency of vitaminic implementation and considering that the most of the women didn't assume supplementation, an effective preventive strategy should look at to a cultural sensibilization to this problem. The trend to a statistical significance of the relation between hypovitaminosis D and congestive heart failure could be further highlighted by expanding the sample.

PREVALENZA E SIGNIFICATO CLINICO DELL' IPOVITAMINOSI D IN UNA DIVISIONE DI MEDICINA INTERNA PER ACUTI

Catia Cattelan, Fatima Silva-Netto, Stefania Sella, Sara Zordan, Giuseppe Realdi, Sandro Giannini

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

L'ipovitaminosi D è una condizione frequente nella popolazione generale italiana. Lo scopo di questo studio era valutare la prevalenza ed il significato clinico dell'ipovitaminosi D, in una popolazione di soggetti ospedalizzati in una Divisione di Medicina Interna per acuti.

Abbiamo quindi studiato 90 pazienti di sesso femminile, di età compresa tra 22-94 anni ($M \pm DS$: 77 ± 12), con un Indice di Barthel al momento della dimissione pari a 71 ± 33 (0-100). Le diagnosi di dimissione più rappresentative sono state scompenso cardiaco, sindrome coronarica acuta, patologie cardiovascolari, malattie dell'apparato respiratorio e digerente, neoplasie.

I valori medi di 25-OH-D serica erano $23,5 \pm 19,4$ nmol/l. Due pazienti (2,2%) erano vitamina D replete, 20 pazienti (22,2%) vitamina D insufficienti e 68 pazienti (75,6%) vitamina D carenti. Il valore medio di PTH era $109,6 \pm 69,7$ ng/l. Ottantacinque donne erano normocalcemiche ($Ca < 10.0$ mg/dl) e cinque ipercalcemiche, di cui quattro con un assetto fosfo-calcico compatibile con PHPT ed una con ipercalcemia iatrogena. La bALP era elevata in 23 pazienti (25,8%).

I valori di 25-OH-D non differivano per l'età, il livello di scolarità, la stagione, l'esposizione solare e l'introito alimentare di calcio, mentre correlavano positivamente con l'assunzione di supplementi di calcio e vitamina D o vitamina D da sola. Essi, inoltre, non differivano con il tipo di patologia che aveva condotto all'ospedalizzazione ad eccezione di un trend verso un'associazione significativa tra ipovitaminosi D e scompenso cardiaco. I principali predittori dei livelli serici di PTH erano l'età ed i livelli di 25-OH-D.

Questi dati ci suggeriscono che l'ipovitaminosi D è correlata alla mancanza di implementazione vitaminica e che, in considerazione del fatto che la maggior parte delle donne non assumeva supplementi, una efficace strategia preventiva dovrebbe mirare ad una sensibilizzazione culturale verso questo problema. La tendenza ad una significatività statistica della relazione tra ipovitaminosi D e scompenso cardiaco potrebbe essere ulteriormente evidenziata da un potenziamento della numerosità del campione.

VITAMIN D STATUS AND CHANGES IN BONE MINERAL DENSITY AND FRACTURE INCIDENCE DURING TREATMENT WITH ANTI-RESORPTIVE AGENTS IN POST-MENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

Maurizio Rossini, Mario Barbagallo, Elmo Mannarino, Michele Capuano, Claudio Dotta, Andrea Delle Sedie, Michele Lunetta, Francesca Colapietro, Ruggero Spinazzè, Vincenzo Maria Latte, Cristina Limonta, Sabrina Cerci, Vincenzo Vinicola, Angela Forlenza, Daniela Bertolucci, Matteo Colina, Francesco Bertoldo, Ombretta Di Munno, Sandro Giannini, Silvano Adami for the TOP (Treatment of Osteoporosis in clinical Practice) Study Group

The aim of the study was to determine the skeletal response to anti-resorptive agents in relationship with calcium and vitamin D intake in the routine practice. For obvious ethical reasons the study had to be observational, retrospective and uncontrolled.

The study population includes 1515 women recruited from 56 out-patient clinics for osteoporosis management distributed all over Italy. The two only inclusion criteria were: 1) Patients with osteoporosis defined by the presence of a T-score for spine or hip BMD or for heel quantitative ultrasound < -2.5 or by the presence of a previous fragility vertebral or hip fracture; 2) Patients who initiated a treatment with either raloxifene (60 mg/day), alendronate (70 mg/once week) or risedronate (35 mg/once week) 11 to 18 months earlier with a compliance $> 75\%$. Patients with secondary forms of osteoporosis, malignancies or renal failure or on treatment with corticosteroids or any other drug known to affect bone metabolism were excluded.

The two groups of patients, vitamin D deficient or vitamin D repleted, significantly differed for both annualized percent changes in BMD and incidence of clinical fractures. In order to eliminate the confounding factors the BMD changes were adjusted for all parameters somewhat associated with a p value < 0.2 . The % BMD changes remained statistically significantly different between the two groups at the spine and total hip (0.35 vs 1.97, 0.58 vs 1.60, respectively). The relative risk of incident fractures during the one year treatment adjusted for type of treatment, age, previous clinical fractures, duration of follow-up, calcium intake, in vitamin D deficient as compared to vitamin D repleted women was 1,54 (1,07 – 2,20 95% CI; $p=0,019$).

In conclusion the present study has highlighted an important clinical issue in the management of post-menopausal osteoporosis: an optimal vitamin D repletion is a pre-requisite for maximizing the response to anti-resorptive agents in terms of both BMD changes and anti-fracture efficacy.

STATO VITAMINICO D E VARIAZIONI DELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA E DELL'INCIDENZA DI FRATTURA IN CORSO DI TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI POSTMENOPAUSALE CON FARMACI ANTI-RIASSORBITIVI

Maurizio Rossini, Mario Barbagallo, Elmo Mannarino, Michele Capuano, Claudio Dotta, Andrea Delle Sedie, Michele Lunetta, Francesca Colapietro, Ruggero Spinazzè, Vincenzo Maria Latte, Cristina Limonta, Sabrina Cerci, Vincenzo Vinicola, Angela Forlenza, Daniela Bertolucci, Matteo Colina, Francesco Bertoldo, Ombretta Di Munno, Sandro Giannini, Silvano Adami per il Gruppo di Studio TOP (Trattamento dell'Osteoporosi nella Pratica clinica)

Lo scopo dello studio era valutare la risposta scheletrica al trattamento con anti-riassorbitivi in relazione all'introito di calcio e vitamina D nella pratica clinica. Per ovvi motivi etici lo studio poteva essere osservazionale, retrospettivo e non controllato.

La casistica ha incluso 1515 donne reclutate da 56 centri per l'osteoporosi distribuiti in tutt'Italia. I due soli criteri di inclusione erano: 1) pazienti con osteoporosi definita dalla presenza di un T-score DXA alla colonna o al femore od alla valutazione osteosonografica del calcagno inferiore a $-2,5$ o dalla presenza di una pregressa frattura vertebrale o di femore; 2) pazienti che avevano iniziato un trattamento con raloxifene (60 mg/die), alendronato (70 mg/settimana) o risedronato (35 mg/settimana) da 11 a 18 mesi prima, con una compliance superiore al 75%. Erano escluse le pazienti con forme secondarie di osteoporosi, patologie maligne, insufficienza renale o in trattamento con corticosteroidi od ogni altro farmaco influenzante il metabolismo osseo.

I due gruppi di pazienti, vitamina D carenti o repleti, differivano significativamente in termini di variazione annualizzata della BMD e dell'incidenza di fratture cliniche. Per eliminare le variabili confondenti le variazioni della BMD sono state corrette per tutti i parametri in qualche modo correlati con una p inferiore a 0,2. Le variazioni % della BMD rimanevano significativamente differenti tra i due gruppi, sia a livello della colonna che del femore totale (0,35 vs 1,97, 0,58 vs 1,60, rispettivamente). Il rischio relativo di fratture incidenti durante un anno di terapia, corretto per tipo di trattamento, età, precedenti fratture cliniche, durata del follow up e introito di calcio è risultato di 1,54 (1,07-2,20 95% IC; $p = 0,019$) nelle pazienti vitamina D carenti rispetto a quelle vitamina D replete.

In conclusione questo studio evidenzia un aspetto clinicamente rilevante nella gestione dell'osteoporosi post-menopausale: una replezione ottimale di vitamina D è un pre-requisito per massimizzare la risposta ai farmaci anti-riassorbitivi, sia in termini di BMD che di efficacia antifratturativa.

TIME COURSE OF SERUM CALCIDIOL, CALCITRIOL AND PTH FOLLOWING A SINGLE MASSIVE DOSE OF ERGOCALCIFEROL OR COLECALCIFEROL

Maria Lucia Mascia, Valeria Fassino, Cristiana Cipriani, Romano Del Fiacco, Sara Piemonte, Elisabetta Romagnoli, Emilio D'Erasmo, Salvatore Minisola

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

The potencies of vitamin D₂ and D₃ were evaluated by administering a single dose of 300,000 IU of the respective calciferols by mouth (os) or by intramuscular (im) route to 4 groups of elderly nursing home female patients (D₃ os: n=8, age = 78.5±7.5 yrs mean ± SD; D₃ im: n=5, 85.2±6.8 yrs; D₂ os: n=6, 79.8±5.5 yrs; D₂ im = n=4, 74.0±7.1 yrs). The time course of serum calcidiol [25(OH)D], calcitriol [1,25(OH)₂D], Ca⁺⁺ and PTH was followed at 0 and at 3, 7 and 30 days. Basal calcidiol levels were: D₃ os: 13.3±9.9 ng/ml; D₃ im: 8.2±4.4; D₂ os: 11.9±10.3; D₂ im: 8.7±1.7. We observed a brisk increase of 25(OH)D levels at 3 day only when vitamins were given by mouth; furthermore, the 30 day-basal difference of serum calcidiol was significantly greater after D₃ oral administration (47.3±7.3 ng/ml) with respect to other forms (D₃ im: 15.1±9.6; D₂ os: 17.9±5.4; D₂ im: 5.8±4.0; all p<0.001).

Concerning serum levels of 1,25(OH)₂D, there was a brisk increase at 3 days, only after oral administration. The oral 3 day-basal difference of 1,25(OH)₂D following both D₃ (40.2±39.8 pg/ml, p<0.001) and D₂ (85.6±21.5, p<0.03) was significantly greater than the levels obtained by similar amounts of vitamin given by im. A general linear model has been therefore applied to study the influences of Ca⁺⁺, calcidiol, calcitriol and route of administration on PTH changes at 3, 7 and 30 days. Calcidiol had a significant role in influencing PTH levels both at 3 (p<0.038), 7 (p<0.054) and 30 days (p<0.003). Our data demonstrate that, based on the 30 day values, vitamin D₃ is almost 2.5 times more potent than vitamin D₂ in raising serum calcidiol, when administered both by mouth or im; a different pharmacokinetic profile of both calcidiol and calcitriol after oral or im injection of a massive vitamin dose; a role of calcidiol in modulating serum PTH, possibly via a residential parathyroid 1-alpha-hydroxylase.

MODIFICAZIONI DEI LIVELLI SIERICI DEL CALCIDILO, DEL CALCITRIOLO E DEL PARATORMONE DOPO SOMMINISTRAZIONE DI UNA SINGOLA DOSE DA CARICO DI ERGOCALCIFEROLO O COLECALCIFEROLO

Maria Lucia Mascia, Valeria Fassino, Cristiana Cipriani, Romano Del Fiacco, Sara Piemonte, Elisabetta Romagnoli, Emilio D'Erasmo, Salvatore Minisola

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

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare le modificazioni dei livelli sierici dei principali ormoni calciotropi conseguenti alla somministrazione di una singola dose da carico di due differenti metaboliti della vitamina D, l'ergocalciferolo (vitamina D₂) e il colecalciferolo (vitamina D₃). Sono stati studiati 4 gruppi di donne anziane istituzionalizzate, con stato vitaminico D insufficiente, nelle quali è stata somministrata una singola dose (300.000 UI), di vitamina D₂ o di vitamina D₃, sia per via orale (os) che per via intramuscolare (im). L'età media per ciascun gruppo era la seguente: D₃ os, n=8, 78,5 ± 7,5 anni; D₃ im, n=5, 85,2 ± 6,8; D₂ os, n=6, 79,8 ± 5,5; D₂ im, n=4, 74 ± 7,1. In ciascun soggetto sono stati misurati in condizioni basali e al 3°, 7° e 30° giorno dalla somministrazione del calciferolo, i livelli plasmatici del calcio ionizzato, del paratormone (PTH), del calcidiolo (25OHD) e del calcitriolo (1,25OH₂D₃). I livelli sierici basali di calcidiolo sono risultati nei 4 gruppi pari a: D₃ os 13,3 ± 9,9 ng/ml; D₃ im 8,2±4,4; D₂ os 11,9 ± 10,3; D₂ im 8,7 ± 1,7. Al 3° giorno successivo alla somministrazione, abbiamo osservato un rapido incremento dei livelli sierici della 25OHD, rispetto ai valori basali, soltanto dopo assunzione delle vitamine per via orale; inoltre, l'aumento dei livelli di calcidiolo al 30° giorno è risultato significativamente maggiore per la D₃ per os (47,3 ± 7,3 ng/ml) rispetto alle altre forme e vie di assunzione (D₃ im: 15,1 ± 9,6; D₂ os: 17,9 ± 5,4; D₂ im: 5,8 ± 4,0; p< 0,001). Al 3° giorno si è inoltre rilevato un rapido incremento del calcitriolo sierico soltanto dopo somministrazione orale delle vitamine, tanto per la D₃ (40,2 ± 39,8 pg/ml, p<0,001) che per la D₂ (85,6 ± 21,5, p< 0,03), significativamente maggiore rispetto a quanto osservato per le vitamine somministrate per via im. La successiva applicazione di un modello lineare generale ha dimostrato che, oltre al calcio, la 25(OH)D è il fattore residuo più importante capace di influenzare le modificazioni plasmatiche del PTH al 3° (p<0,038), 7° (p<0,054) e 30° (p<0,003) giorno, rispetto alle altre variabili considerate.

I nostri risultati suggeriscono che: 1) la vitamina D₃ è almeno 2,5 volte più potente della vitamina D₂ nell'incrementare i livelli plasmatici del calcidiolo; 2) la somministrazione di una singola dose di vitamina D per os o im determina differenti profili delle concentrazioni plasmatiche di calcidiolo e calcitriolo; 3) i livelli plasmatici di 25(OH)D modulano la secrezione di PTH, probabilmente attraverso l'espressione dell'1 α-idrossilasi presente a livello delle paratiroidi.

CORD STEM CELLS FOR BONE TISSUE REGENERATION

Sabino Ciavarella, Monica De Matteo, Paola Cafforio, Franco Silvestris

Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, Section of Internal Medicine, University of Bari (Italy)

Mesenchymal stem cells (MSC) include non-hematopoietic adult stem cells prevalently located within the stromal component of bone marrow. These cells show high self-renewal potential and were able to differentiate into various cell types of mesodermal origin, including osteoblasts, chondrocytes and adipocytes. These properties make MSC useful candidates to develop new cell-based therapeutic strategies for the treatment of degenerative, traumatic or tumoral mesenchymal tissue diseases. Currently, several protocols are in progress to regenerate myocardium, kidney and bone tissue. Bone marrow represents the most common source of MSC for both experimental and clinical studies. However, cells with proliferative and differentiation potential of bone marrow-MSC can be obtained from other adult and fetal tissue such as muscle, adipose tissue, amniotic fluid and umbilical cord. This study was aimed to investigate the umbilical cord connective tissue as potential source of MSC with high proliferative and multilineage differentiation potential. MSC were obtained from 6 umbilical cords by enzyme digestion with trypsin and collagenase and were cultured in appropriate growth medium. MSC were characterized by flow cytometry for both mesenchymal and hematopoietic markers and the cell morphology was analyzed two weeks later by phase-contrast and fluorescence microscopy using FITC-Phalloidin. Therefore, MSC were induced to differentiate to osteoblasts (OBs) and adipocytes with dedicated media. The differentiation was assessed respectively in relation to the expression of BMP-2, Runx-2, Osterix and alkaline phosphatase as OBs factors and Oil Red O staining for the adipocytes. We observed in culture a monolayer of fibroblastic-like fusiform or flat-shape cells with a typical stress-fiber pattern, showing several mesenchymal markers as CD90, CD105, CD73 and CD44. These cells were negative for the hematopoietic markers CD34, CD45, CD14 and Glycophorin-A. After three weeks of culture MSC expressed OBs or adipocyte markers in relation to the culture medium used. Our data demonstrate that the umbilical cord is an excellent alternative to bone marrow as a source of purified population of MSC for tissue engineering and gene therapy strategies.

CELLULE STAMINALI CORDONALI PER POTENZIALITÀ RIGENERATIVE DEL TESSUTO OSSEO

Sabino Ciavarella, Monica De Matteo, Paola Cafforio, Franco Silvestris

Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Sezione di Medicina Interna, Università degli Studi di Bari

Le cellule staminali mesenchimali (CSM) presenti nel midollo osseo rappresentano la controparte stromale della componente staminale emopoietica. Le spiccate attitudini replicative e differenziative rendono le CSM particolarmente idonee alla ricostituzione di tessuti danneggiati da processi patologici di tipo traumatico, degenerativo o neoplastico. Sono già noti numerosi approcci sperimentali di rigenerazione del miocardio ischemico, dei glomeruli renali in alcune nefropatie, nonché del tessuto osseo in alcune malattie dell'apparato scheletrico. La fonte di CSM più utilizzata è rappresentata dal midollo osseo, ma cellule con proprietà proliferative e differenziative analoghe a quelle midollari sono state individuate in altri tessuti adulti, come quello muscolare o adiposo o in tessuti fetali tra cui il liquido placentare, il sangue ed il connettivo di cordone ombelicale. Lo scopo dello studio consiste nell'ottimizzare metodiche di isolamento ed espansione di CSM da connettivo di cordone ombelicale con potenzialità differenziative multiple. CSM sono state isolate da 6 cordoni ombelicali sottoposti a digestione enzimatica con collagenasi e tripsina. Le cellule ottenute dopo 15 giorni di coltura sono state analizzate mediante microscopia a contrasto di fase ed immunofluorescenza. Le CSM sono state caratterizzate con tecniche citofluorimetriche per l'espressione di markers specifici. Infine, tali cellule sono state indotte al differenziamento in senso osteoblastico o adipocitario utilizzando terreni di coltura selettivi. Le cellule differenziate sono state analizzate rispettivamente per l'espressione di BMP-2, Runx-2, Osterix e fosfatasi alcalina per gli osteoblasti e di vacuoli lipidici intracitoplasmatici (Red Oil O) per gli adipociti. Le CSM in coltura si presentavano come cellule aderenti, simil-fibroblastiche, con caratteristica disposizione filamentosa dell'actina citoscheletrica. L'analisi citofluorimetrica ha mostrato che le cellule esprimevano markers mesenchimali tra cui CD90, CD105, CD73 e CD44, mentre erano negative per quelli di derivazione ematopoietica quali CD34, CD14, CD45 e Glicoforina-A. Dopo tre settimane di coltura nei diversi terreni di induzione, le CSM esprimevano fattori osteoblastogenici tra cui Runx-2 ed osteocalcina, ovvero positività al Oil Red O. Quest'ultima condizione confermava il differenziamento delle CSM in senso adipocitario. I nostri dati dimostrano come il cordone ombelicale rappresenti una fonte di CSM adulte con capacità differenziative analoghe a quelle midollari che ben si prestano a possibili impieghi in tecniche sperimentali di rigenerazione tissutale dell'osso.

POSSIBLE PHYSIOLOGICAL FUNCTION OF MENIN PROTEIN AS TRANSCRIPTIONAL FACTOR THAT MODULATES MICRO-RNA EXPRESSION DURING OSTEOGENESIS

Ettore Luzi¹, Francesca Marini¹, Silvia Carbonell Sala¹, Isabella Tognarini¹, Gianna Galli¹, Maria Luisa Brandi^{1,2}

¹ Metabolic Bone Unit, Laboratory of Molecular Genetics, Department of Internal Medicine, University of Florence (Italy)

² DeGene Spin-off, University of Florence (Italy)

In mesenchymal stem cells that have not been yet committed to the osteoblastic lineage, menin interacts with Smad1 and Smad5, two crucial mediators of BMP-2 signaling. The disruption of this menin-Smad1/5 interaction, due to menin inactivation, antagonizes the transcriptional activity of Smad1 and Smad5, resulting in inhibition of osteoblastic differentiation.

MicroRNAs (miRNAs) are a family of naturally occurring, evolutionary conserved, small (approximately 19-23 nucleotides), non-protein-coding RNA molecules that negatively regulate post-transcriptional gene expression. miRNAs are estimated to account for >3% of all human genes and to control expression of thousands of target mRNAs, with multiple miRNAs targeting for a single mRNA.

Using osteoblast precursors obtained by subcutaneous human adipose tissue we had previously demonstrated that miR-26a level increased in differentiating osteoblasts and that miR-26a inhibition by 2'-O-methyl-antisense RNA, increased protein levels of Smad1 transcription factor in treated osteoblasts, up-regulating bone marker genes and, thus, enhancing osteoblast differentiation.

Recently, we found that siRNA silencing of *MEN1* mRNA, in human osteoblast precursors from Human Adipose Tissue-Derived Stem cells, induces a downregulation of miR-26a and thus an up-regulation of Smad1 protein. These preliminary results suggest a possible physiological function of menin protein as transcriptional factor that modulates miRNA expression during osteogenesis.

POSSIBILE RUOLO FISILOGICO DELLA PROTEINA MENIN COME FATTORE TRASCRIZIONALE CHE MODULA L'ESPRESSIONE DEI MICRO-RNA DURANTE L'OSTEOGENESI

Ettore Luzi¹, Francesca Marini¹, Silvia Carbonell Sala¹, Isabella Tognarini¹, Gianna Galli¹, Maria Luisa Brandi^{1,2}

¹ Laboratorio di Genetica Molecolare, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze

² DeGene Spin-off, Università degli Studi di Firenze

Nelle cellule staminali mesenchimali non ancora commissionate verso la linea osteoblastica, la proteina menin interagisce con Smad1 e Smad5, due mediatori fondamentali della via di segnalazione di BMP-2. Il blocco dell'interazione menin-Smad1/5, dovuto all'inattivazione di menin, interrompe l'attività trascrizionale di Smad1 e Smad5 portando ad una inibizione della differenziazione osteoblastica.

I microRNA (miRNA) sono una famiglia di piccoli (19-23 nucleotidi) RNA non codificanti, altamente conservati dal punto di vista evolutivo, che regolano negativamente l'espressione genica a livello post-trascrizionale. I miRNA costituiscono oltre il 3% di tutti i geni umani e controllano l'espressione di migliaia di mRNA bersaglio. Ogni miRNA è in grado di inibire l'espressione di più di un mRNA bersaglio.

Utilizzando precursori osteoblastici derivati da tessuto adiposo umano sottocutaneo, abbiamo precedentemente dimostrato che i livelli del miR-26a aumentavano negli osteoblasti differenziati e che l'inibizione del miR-26a, mediante utilizzo di 2'-O-methyl-RNA antisense, incrementava i livelli della proteina Smad1 negli osteoblasti trattati risultando in un incremento della osteogenesi, come confermato anche dall'aumento dei markers della differenziazione osteoblastica.

Recentemente, abbiamo visto che silenziando l'mRNA di *MEN1*, mediante utilizzo di small interference RNA (siRNA), nei precursori osteoblastici umani derivati da cellule staminali del tessuto adiposo si induce una down-regolazione del miR-26a e conseguentemente una up-regolazione della proteina Smad1. Questi risultati preliminari suggeriscono un possibile ruolo fisiologico di menin come fattore trascrizionale che modula l'espressione dei miRNA durante l'osteogenesi.

DR5 MEDIATES TRAIL-INDUCED HUMAN OSTEOCLAST APOPTOSIS

Silvia Colucci¹, Giacomina Brunetti¹, Francesco Paolo Cantatore², Angela Oranger¹, Giorgio Mori³, Paolo Pignataro¹, Roberto Tamma¹, Felice Roberto Grassi⁴, Maria Grano¹

¹ Department of Human Anatomy and Histology, University of Bari (Italy)

² "M. Carrozzo" Rheumatological Clinic, University of Foggia (Italy)

³ Department of Biomedical Sciences, University of Foggia (Italy)

⁴ Department of Oral Sciences, Section of Oral Surgery, University of Bari (Italy)

The number and activity of osteoclasts (OCs) are critical for maintaining normal bone turnover. The number is determined by the rates of cell differentiation and death. TRAIL, a member of the TNF superfamily, induces apoptosis by interacting with its death receptors, (DR4, DR5). However, its activity can be modulated by two decoy receptors, (DcR1 and DcR2). In this paper we show that TRAIL treatment causes reduced OC viability as well as an increased apoptotic OC number. Loss of nuclei integrity and derangement of the actin microfilament were also induced by TRAIL in OCs. Moreover, we demonstrated the expression of all TRAIL receptors in both precursors and differentiated OCs, and the upregulation of DR5 during OC differentiation. Interestingly, DcR2 was upregulated in the early stage of osteoclastogenesis and downregulated at the end of the differentiation process. We showed that DR5, upregulated by TRAIL, could be the mediator of TRAIL-induced OC apoptosis, since the addition of anti-DR5 neutralizing antibodies restores the OC viability previously reduced by TRAIL. Furthermore, the intracellular pathway induced by TRAIL in OCs involves caspase-8 and Bid activation. In conclusion, our data highlight an important role for the TRAIL/TRAIL receptor system in the regulation of OC apoptosis.

DR5 MEDIA L' APOPTOSI DEGLI OSTEOCLASTI UMANI INDOTTA DA TRAIL

Silvia Colucci¹, Giacomina Brunetti¹, Francesco Paolo Cantatore², Angela Oranger¹, Giorgio Mori³, Paolo Pignataro¹, Roberto Tamma¹, Felice Roberto Grassi⁴, Maria Grano¹

¹ Dipartimento di Anatomia Umana e Istologia, Università degli Studi di Bari

² Clinica Reumatologica "M. Carrozzo", Università degli Studi di Foggia

³ Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Foggia

⁴ Dipartimento di Odontostomatologia e Chirurgia, Università degli Studi di Bari

Il processo di rimodellamento osseo è realizzato dalla coordinata attività di osteoclasti (OCs), che erodono matrice ossea, e di osteoblasti, che ne depongono di nuova. Il numero e l'attività degli OCs, parametri critici per il normale turnover dell'osso, sono determinati dall'equilibrio tra differenziamento e morte programmata. Pertanto, anomalie nel processo di apoptosi degli OCs, dovute sia ad un incremento che ad una riduzione della morte cellulare, possono essere responsabili di molte patologie che colpiscono lo scheletro come l'osteoporosi. Diversi studi indicano che il sistema maggiormente coinvolto nell'apoptosi degli OCs è quello mediato da Fas/FasL, mentre l'effetto di altri membri della famiglia dei TNF, come TNF-related apoptosis inducing ligand (TRAIL) è stato poco studiato. TRAIL induce l'apoptosi di molte cellule tumorali e normali attraverso il legame con due recettori di morte, DR4 e DR5. Tuttavia la sua azione apoptotica può essere neutralizzata dal legame con recettori decoy, quali DcR1 e DcR2. Pertanto, il rapporto tra recettori di morte e recettori decoy è critico nel determinare il destino cellulare. In questo studio noi dimostriamo che TRAIL riduce la vitalità ed aumenta il numero di nuclei apoptotici degli OCs. Disassemblaggio dei microfilamenti di actina con perdita delle strutture adesive, condensazione nucleare e frammentazione del DNA, gli eventi morfologici e biochimici tipici di cellule apoptotiche, sono stati osservati negli OCs trattati con TRAIL. Tutti i recettori di TRAIL sono espressi durante il processo differenziativo degli OCs. In particolare, nei preOCs si osserva una up-regolazione di DcR2, che potrebbe proteggerli dall'apoptosi indotta da TRAIL, mentre negli OCs maturi si ha una up-regolazione di DR5 che li renderebbe sensibili all'azione apoptotica di TRAIL. TRAIL induce un aumento dell'espressione di DR5 che sembrerebbe quindi essere il recettore in grado di mediare l'apoptosi degli OCs. Infatti, il trattamento di questi con un anticorpo neutralizzante DR5 annulla la riduzione della vitalità indotta da TRAIL negli OCs. Dimostriamo, infine, che negli OCs TRAIL induce l'attivazione di caspasi-8 e Bid. Pertanto, i nostri dati mettono in evidenza un importante ruolo di TRAIL e DR5 nell'apoptosi di queste cellule.

RISEDRONATE REDUCES OSTEOCLAST PRECURSORS AND CYTOKINE PRODUCTION IN POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROTIC WOMEN

Patrizia D'Amelio¹, Anastasia Grimaldi¹, Stefania Di Bella¹, Cristina Tamone¹, Stefano Z.M. Brianza¹, Marco GA Ravazzoli¹, Paola Bernabei², Maria Angela Cristofaro¹, Gian Piero Pescarmona³, Giancarlo Isaia¹

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

² Center for Experimental Research and Medical Studies (CERMS), Ospedale "San Giovanni Battista", Turin (Italy)

³ Department of Genetics, Biology and Biochemistry, University of Turin (Italy)

Introduction: Bisphosphonates inhibit bone resorption by acting against osteoclasts (OCs). Some *in vitro* studies suggest that they induce OC apoptosis, others that they exert an effect on the production of pro-osteoclastogenic cytokines. The effect of risedronate on osteoclastogenesis by peripheral blood mononuclear cells (PBMC) in postmenopausal osteoporosis has not been investigated. This paper examines the influence of risedronate on the formation of OC precursors and cytokine production within the compass of osteoclastogenesis in osteoporosis.

Methods: The study was conducted on 38 osteoporotic women 25 patients were treated with risedronate 5 mg/day while 13 were treated with calcium 1 g/day and vitamin D 800 UI/day. The following parameters were assessed: changes in bone turnover, circulating OC precursors, formation of OCs in PBMC cultures, their activity and vitality and variations in the production of RANKL, OPG and TNF alpha before and after 3 months of therapy.

Results: After 3 months of risedronate there is a significant reduction in the number and the degree of differentiation of OC precursors, OC formation, vitality and activity and in the level of RANKL and TNF in culture supernatants, while in the group treated with calcium and vitamin D there were no significant changes.

Conclusion: Our data show that risedronate is effective in reducing circulating OC precursors, their formation, vitality and activity in cultures and to reduce the level of proosteoclastogenic cytokines in culture supernatants.

IL RISEDRONATO RIDUCE IL NUMERO DEI PRECURSORI DEGLI OSTEOCLASTI E LA PRODUZIONE CITOCHINICA NELL'OSTEOPOROSI POSTMENOPAUSALE

Patrizia D'Amelio¹, Anastasia Grimaldi¹, Stefania Di Bella¹, Cristina Tamone¹, Stefano Z.M. Brianza¹, Marco GA Ravazzoli¹, Paola Bernabei², Maria Angela Cristofaro¹, Gian Piero Pescarmona³, Giancarlo Isaia¹

¹ Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Torino

² Center for Experimental Research and Medical Studies (CERMS), Ospedale San Giovanni Battista, Torino,

³ Dipartimento di Genetica, Biologia e Biochimica, Università degli Studi di Torino

Introduzione: I bisfosfonati inibiscono il riassorbimento osseo agendo sugli osteoclasti (OC). Alcuni studi *in vitro* hanno suggerito che inducono l'apoptosi degli OC, mentre altri hanno sottolineato l'effetto inibente sulla produzione di citochine pro-osteoclastogeniche. L'effetto della terapia orale con risedronato sull'osteoclastogenesi da cellule mononucleate del sangue periferico (PBMC) nell'osteoporosi postmenopausale non è mai stato studiato. In questo studio abbiamo esaminato l'effetto del risedronato sulla formazione e sull'attività degli OC in coltura esaminando l'output molecolare di precursori degli OC e la produzione citochinica da parte di colture di PBMC in pazienti affette da osteoporosi postmenopausale.

Metodi: Abbiamo arruolato nello studio 38 donne affette da osteoporosi postmenopausale: 25 sono state trattate con risedronato 5 mg/die e 13 con calcio 1 g/die e vitamina D 800 UI/die. Abbiamo analizzato: i parametri di turnover osseo, I precursori circolanti degli OC, la formazione e l'attività degli OC in colture di PBMC, la loro vitalità e la produzione di RANKL, OPG e TNF α al basale e dopo 3 mesi di terapia.

Risultati: Dopo 3 mesi di terapia con risedronato abbiamo osservato una riduzione significativa del numero e del grado di maturazione dei precursori degli OC, della formazione e dell'attività degli OC in coltura, della loro vitalità e della produzione di RANKL e TNF nelle colture, mentre nel gruppo trattato con calcio e vitamina D non si osservavano significative variazioni.

Conclusioni: I nostri dati dimostrano che il risedronato è in grado di ridurre l'osteoclastogenesi da PBMC riducendo i precursori circolanti, la vitalità cellulare e la produzione citochinica.

EVALUATION OF CELL APOPTOSIS AND COX-2 EXPRESSION IN GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS IN RATS TREATED WITH RISEDRONATE

Luca Dalle Carbonare¹, Maria Teresa Valenti¹, Francesco Bertoldo¹, Luca Donatelli¹, Mirko Zanatta¹, Stefania Sella², Sandro Giannini², Giuseppe Realdi², Vincenzo Lo Cascio¹

¹ Internal Medicine "D", Department of Biomedical and Surgical Sciences, University of Verona (Italy)

² Medical Clinic I, Department of Medical and Surgical Sciences, University of Padua (Italy)

Osteoporosis is a severe complication of the glucocorticoid (GC) treatment and bisphosphonates are a powerful therapeutic option to prevent osteoporotic fractures by inhibiting bone resorption. Recent findings demonstrated that bisphosphonates are also able to prevent osteoblastic and osteocytic apoptosis induced by glucocorticoids. More recently, it has been suggested that endogenous prostaglandins are involved in modulation of bone formation in vivo by COX-2 modulated BMP synthesis.

To confirm the effects of bisphosphonates, in particular risedronate (Ris), in the prevention of apoptosis of osteoblasts and osteocytes induced by GC and to explore a possible role of COX-2 in this pattern, we evaluate apoptosis and COX-2 expression in 40 female Sprague-Dawley rats randomly divided into 4 groups of treatment, and administered 3 times a week subcutaneously as follows:

1. *Control*: vehicle of methylprednisolone (GC) + vehicle of risedronate (Ris); 2. *Ris*: Ris 5 µg/kg body weight vehicle of GC; 3. *GC*: GC 7 mg/kg + vehicle of Ris; 4. *GC+Ris*: GC 7 mg/kg, Ris 5 mg/kg. Animals were treated for 30 days and then were sacrificed.

The apoptosis was quantified by TUNEL method, whereas the COX-2 expression was performed by immunohistochemistry and the data were expressed by German Immunoreactive Score (IRS).

Preliminary results confirm that GC induces apoptosis of osteocytes (88%, $p < 0.0001$ vs controls). This effect is reduced by risedronate (44%, $p < 0.0001$ vs GC). Concerning COX-2, Ris seems to increase their expression in osteocyte with respect to controls (IHC: 8,75 vs 1.00, $p < 0.0001$). The last suggests a possible positive effect of Ris in bone formation, by enhancing COX-2 expression.

VALUTAZIONE DELL'APOPTOSI CELLULARE E DELL'ESPRESSIONE DELLA COX-2 NELL'OSTEOPOROSI INDOTTA DA GLUCOCORTICOIDI IN RATTI TRATTATI CON RISEDRONATO

Luca Dalle Carbonare¹, Maria Teresa Valenti¹, Francesco Bertoldo¹, Luca Donatelli¹, Mirko Zanatta¹, Stefania Sella², Sandro Giannini², Giuseppe Realdi², Vincenzo Lo Cascio¹

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

² Clinica Medica I, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Padova

L'osteoporosi indotta da glucocorticoidi (GIOP) è una patologia severa gravata da importante fragilità scheletrica. I bisfosfonati (BPs) sono farmaci molto efficaci nel prevenire la GIOP, nel ridurre il rischio fratturativo e nell'inibire il riassorbimento scheletrico. Alcuni studi, infatti, hanno dimostrato che i BPs sono anche in grado di prevenire l'apoptosi degli osteoblasti e degli osteociti indotta dai glucocorticoidi (GC). Recentemente, inoltre, è stato evidenziato che le prostaglandine endogene (PGs) sono coinvolte nella modulazione della neoformazione ossea in vivo attraverso l'influenza esercitata dalla cicloossigenasi-2 (COX-2) sulle BMP.

Al fine di confermare l'effetto dei BPs, ed in particolare del risedronato (Ris), nella prevenzione dell'apoptosi degli osteociti indotta dai GC e di esplorare il possibile ruolo esercitato dalla COX-2 in questo processo, abbiamo valutato il grado di apoptosi cellulare e l'espressione della COX-2 in 40 ratti femmina (Sprague-Dawley) randomizzati in 4 gruppi e trattati 3 volte la settimana con iniezioni sottocutanee secondo il seguente protocollo: gruppo 1, controllo: veicolo di metilprednisone (GC) + veicolo di Ris; gruppo 2, Ris: Ris 5 mcg/kg + veicolo di GC; gruppo 3, GC: GC 7 mg/kg + veicolo di Ris; gruppo 4, GC + Ris: GC 7 mg/kg + Ris 5 mcg/kg. Gli animali sono stati trattati per 30 giorni e quindi sacrificati.

L'apoptosi è stata quantificata con il metodo TUNEL, mentre l'espressione della COX-2 è stata valutata attraverso immunostochimica e i dati sono stati espressi mediante il German Immunoreactive Score (IRS). I risultati preliminari confermano che i GC inducono l'apoptosi degli osteociti (88%, $p < 0.0001$ vs controlli) e che il Ris è in grado di prevenirla (44%, $p < 0.0001$ vs GC). Per quanto riguarda le COX-2, il Ris sembra aumentarne l'espressione negli osteociti rispetto ai controlli (IHC: 8,75 vs 1.00, $p < 0.0001$). Quest'ultimo dato suggerisce che il Ris potrebbe esercitare un effetto anche sulla neoformazione ossea attraverso l'induzione dell'espressione della COX-2.

DOMINANT X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIC RICKETS: A NEW MUTATION OF *PHEX* GENE IN SPLICING DONOR SITE

Laura Masi¹, Silvia Carbonell Sala¹, Ivana Pela², Ettore Luzi¹, Isabella Tognarini¹, Debora Strigoli¹, Gianna Galli¹, Francesca Marini¹, Roberto Zonefrati¹, Alberto Falchetti¹, Annalisa Tanini¹, Maria Luisa Brandi¹

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

² Department of Pediatrics, "Meyer" Hospital of Florence (Italy)

Hypophosphatemic rickets is a group of disorders with similar clinical and biochemical features represented by hypophosphatemia, hyperphosphaturia, normal levels of vitamin D and parathyroid hormone (PTH), bone deformities, osteomalacia/rickets. X-linked hypophosphatemic rickets (XLH) is one of the most common form of the familial hypophosphatemic rickets and in 60-80% of cases bear of mutation in *PHEX* gene (Xp22.2-p22.1). *PHEX* encodes for an endopeptidase member M13Zn-metalloproteinase family, involved in the regulation of phosphate homeostasis. *PHEX* inactivating mutations causes XLH. These mutations enable the accumulation of phosphaturic factors and/or mineralization inhibitors. In the present study we describe a 3 years old female referred to our Center, exhibiting clinical features of a clear hyperphosphaturia, hypophosphatemia, normocalcemia, PTH circulating levels at the upper values of the normal range and normal values for vitamin D. She showed deep asthenia, muscle pain and spasms, bowed legs and cranial deformities. The parents feel well and were not consanguineous. The patient and her parents underwent *PHEX* mutational analysis upon administration of an informed consent form. Genomic DNA has been extracted by peripheral blood leukocytes. The 22 exons and the intron-exon boundaries of *PHEX* have been investigated by PCR and direct-sequencing (ABI-Prism 3100) protocol. It has been identified a hemizygous mutation of *PHEX* IVS1078+1 position, causing nucleotide change in a splice donor site that may cause an abnormal splicing phenomenon. This nucleotide substitution has been never described on *PHEX* database (<http://www.phexdb.mcgill.ca/>). At the moment, we are performing a functional analysis for this mutation. An *in vitro* mini-gene analysis is undergoing to evaluate the alternative splicing pattern. Furthermore, we prepared primary cultures of stem mesenchymal cells from adipose tissue of this patient. These cells, differentiated as osteoblast-like cells, will be used to evaluate the functionality of the mutated gene. These approaches will be helpful to better understand the molecular mechanism of *PHEX* action and could provide highlight for future targeted therapies.

UNA NUOVA MUTAZIONE IN UN SITO DONATORE DI SPLICING DEL GENE *PHEX* CAUSA IPOFOSFATEMIA X-LINKED DOMINANTE

Laura Masi¹, Silvia Carbonell Sala¹, Ivana Pela², Ettore Luzi¹, Isabella Tognarini¹, Debora Strigoli¹, Gianna Galli¹, Francesca Marini¹, Roberto Zonefrati¹, Alberto Falchetti¹, Annalisa Tanini¹, Maria Luisa Brandi¹

¹ Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze

² Dipartimento di Pediatria, Ospedale Pediatrico "Meyer" di Firenze

Il rachitismo ipofosfatemico è una patologia che comprende un gruppo di disordini con aspetti clinici simili e caratteristiche biochimiche comuni, quali ipofosfatemia, iperfosfaturia, livelli di vitamina D e ormone paratiroideo (PTH) normali, deformità ossee e rachitismo. L'ipofosfatemia del rachitismo legato a mutazioni nel cromosoma X (XLH) è una delle più comuni forme di rachitismo ipofosfatemico, che nel 60-80% dei casi è correlata ad una mutazione nel gene *PHEX* (Xp22.2-p22.1). *PHEX* codifica per una endopeptidasi di membrana appartenente alla famiglia delle M13Zn-metalloproteinasie, coinvolte nella regolazione dell'omeostasi del fosfato. Le mutazioni inattivanti di *PHEX* causano XLH. Queste mutazioni facilitano l'accumulo di fattori fosfaturici e/o di inibitori della mineralizzazione. In questo studio è stato analizzato il caso di una bambina di 3 anni afferente al nostro Centro, che presentava iperfosfaturia, ipofosfatemia, normocalcemia, livelli circolanti di PTH sopra la norma e valori normali di vitamina D. La paziente mostrava una profonda astenia, dolori muscolari e spasmi, deformazioni agli arti inferiori e al cranio. I genitori, tra loro non consanguinei, non mostravano alcun sintomo. La paziente ed entrambi genitori sono stati sottoposti all'analisi mutazionale di *PHEX*, previa firma di consenso informato. Il DNA genomico è stato estratto da sangue periferico. I 22 esoni di *PHEX* e le zone introniche fiancheggianti sono state amplificate mediante PCR ed analizzate con sequenziamento diretto (ABI-Prism 3100). È stata identificata una nuova mutazione eterozigote in posizione *PHEX* IVS1078+1, che causa il cambiamento di un nucleotide in un sito donatore di splicing che può indurre fenomeni di splicing alterati modificando di conseguenza la proteina. Fino ad oggi questa sostituzione nucleotidica non è stata descritta nel database delle mutazioni di *PHEX* (<http://www.phexdb.mcgill.ca/>). Al momento, stiamo eseguendo analisi di funzionalità di tale mutazione. In particolare stiamo studiando il pattern di splicing alternativo attraverso un sistema *in vitro* che prevede l'utilizzo di un mini-gene. Inoltre, è stata allestita una cultura primaria di cellule mesenchimali staminali da tessuto adiposo della paziente. Tali cellule indotte in senso osteoblastico verranno utilizzate per valutare la funzionalità del gene mutato. Questo approccio consentirà l'approfondimento della comprensione dei meccanismi di azione della proteina *PHEX* a livello molecolare, utile per lo sviluppo di una eventuale terapia genica mirata.

ASSOCIATION BETWEEN THE T716C MISSENSE MUTATION IN THE *FGF23* GENE AND CALCIUM NEPHROLITHIASIS WITH RENAL PHOSPHATE LEAK

Domenico Rendina¹, Giuseppe Mossetti¹, Teresa Esposito², Gianpaolo De Filippo³, Alfredo Ciccodicola², Fernando Gianfrancesco², Pasquale Strazzullo¹

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

² Institute of Genetics and Biophysics "Adriano Buzzati-Traverso", Italian National Research Council, Naples (Italy)

³ Pediatric Endocrinology, "Gaetano Rummo" Hospital, Benevento (Italy)

Nephrolithiasis is a common disorder, affecting 10% of the western population. Approximately 20% of patients with calcium nephrolithiasis and normal parathyroid function show reduced serum level of phosphate associated with reduced renal phosphate reabsorption (i.e. renal phosphate leak). We have previously demonstrated that circulating levels of fibroblast growth factor 23 (FGF23), a hormone regulating phosphate homeostasis, were significantly higher in these patients compared to stone formers without renal phosphate leak and to healthy controls.

We studied 106 stone formers (SF), 17 of which with renal phosphate leak, and 87 healthy controls (C). The entire regulative and coding regions of the *FGF23* gene were sequenced in all subjects.

A non-synonymous change T716C was detected in 7 out of 17 SF with renal phosphate leak, in 10 out of 89 SF without renal phosphate leak and in 12 out of 87 C. The change was significantly more frequent in SF with renal phosphate leak compared to C [C vs. T allele frequency ($p=0.03$) and genotype frequency ($p=0.007$)] and also compared to SF without renal phosphate leak [C vs. T allele frequency ($p=0.024$) and genotype frequency ($p=0.002$)]. No significant differences were found between SF without renal phosphate leak and C.

In conclusion, our results indicate, for the first time, that there is a genetic link between T716C missense variant of the *FGF23* gene and calcium nephrolithiasis with renal phosphate leak. It may be speculated that the attendant missense variation Thr239Met could influence the structure as well as the biological properties of the FGF23 protein molecule.

ASSOCIAZIONE TRA LA MUTAZIONE MISSENSE T716C DEL GENE CODIFICANTE PER IL FATTORE FGF23 E LA NEFROLITIASI CALCICA CON PERDITA RENALE DI FOSFATI

Domenico Rendina¹, Giuseppe Mossetti¹, Teresa Esposito², Gianpaolo De Filippo³, Alfredo Ciccodicola², Fernando Gianfrancesco², Pasquale Strazzullo¹

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

² Istituto di Genetica e Biofisica "Adriano Buzzati-Traverso", C.N.R., Napoli

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

La nefrolitiasi è una patologia ad etiopatogenesi multifattoriale che colpisce circa il 10% della popolazione adulta nei paesi industrializzati. Circa un quinto dei pazienti con nefrolitiasi presenta fenotipicamente ipofosforemia, ridotto riassorbimento tubulare di fosfati e normale funzione paratiroidea. In questi pazienti con perdita renale di fosfati sono stati rilevati livelli serici del fibroblast growth factor 23 (FGF23), un ormone di regolazione dell'omeostasi dei fosfati, più elevati di quelli riscontrati nei pazienti calcolotici senza perdita di fosfati e nei controlli sani.

Sulla base di queste considerazioni, sono stati esaminati 106 pazienti con calcolosi renale, 17 dei quali con perdita renale di fosfati, ed in 87 soggetti sani con anamnesi personale negativa per nefrolitiasi. L'intera regione codificante e quella di regolazione del gene dell'FGF23 è stata sequenziata in tutti i soggetti.

La mutazione esonica missense T716C nel gene dell'FGF23 è stata rilevata in 7 dei 17 pazienti calcolotici con perdita renale di fosfati, in 10 degli 89 pazienti calcolotici senza perdita renale di fosfati ed in 12 degli 87 controlli. La prevalenza dell'allele mutato e del corrispondente genotipo nei soggetti calcolotici con perdita renale di fosfati è significativamente superiore rispetto a quella rilevata nei controlli sani e nei pazienti calcolotici senza perdita renale di fosfati ($p<0.03$ in ogni caso). Non sono state rilevate differenze significative nella prevalenza dell'allele mutato e del corrispondente genotipo nei soggetti calcolotici senza perdita renale di fosfati e nei controlli sani.

I risultati esposti indicano per la prima volta un legame tra la variante allelica T716C del gene dell'FGF23 e la perdita renale di fosfati riscontrata nei pazienti affetti da nefrolitiasi. La corrispondente mutazione missense Thr239Met può influenzare in maniera significativa la struttura e le proprietà biologiche della proteina FGF23.

INFLUENCE OF CALCIUM SENSING RECEPTOR POLYMORPHISMS ON IDIOPATHIC HYPERCALCIURIA IN AN ITALIAN CHILD POPULATION

Laura Masi¹, Sabina Sorace¹, Daniela Seracini², Ivana Pela², Alessia Gozzini¹, Carmelo Mavilia¹, Palma Aragona¹, Francesco Franceschelli¹, Gigliola Leoncini¹, Annalisa Tanini¹, Maria Luisa Brandi¹

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

² Department of Pediatrics, University of Florence (Italy)

Calcium Sensing Receptor (CASR), a plasma membrane G-protein coupled receptor (GPCR) plays a key role in regulating extracellular fluid calcium levels by its action on the parathyroid glands and kidney. Activation of CASR by increased extracellular ionised calcium inhibits parathyroid hormone secretion and promotes urinary calcium excretion. Three single nucleotide polymorphisms (SNPs) in exon 7 encode non-conservative aminoacidic changes in the carboxy-terminal tail of CASR protein. The most common missense SNP in Caucasians consists of the substitution of a guanine with a thymine at codon 986 leading to the Ala986Ser variant. The other two SNPs are less frequent: an adenine/guanine substitution at codon 990 determines the Arg990Gly variant and a cytosine/guanine substitution at codon 1011 determines the Gln1011Glu variant. Their role in the pathogenesis of bone and mineral metabolism disorders is the subject of ongoing investigations and there is evidence that the three SNPs may be associated with different phenotypes because of the widespread expression of CASR. The aim of this study was to evaluate the association of idiopathic hypercalciuria with CASR exon 7 SNPs in a population of 379 Italian children. The subjects were recruited among a large healthy population of schoolchildren in Florence (Italy). Participants were classified hypercalciuric when their Urinary Calcium/Creatinine ratio (UCa/Cr) was higher than 0.21 mg/mg in three consecutive urine samples. CASR exon 7 SNPs were evaluated by PCR amplification and direct sequencing. ANCOVA analysis showed that highest values of UCa/Cr were significantly associated with the Gln1011Glu genotype ($p=0.02$). Moreover, ANCOVA analysis performed to unravel possible association with CASR exon 7 haplotypes evidenced the association of higher levels of UCa/Cr with the presence of Gln1011Glu variant both in homozygosity or heterozygosity. In conclusion, CASR gene could be a component of a complex genetic background regulating Ca excretion. In details, Arg990Gly variant could be involved in the activation of CASR and in the susceptibility to idiopathic hypercalciuria.

INFLUENZA DI POLIMORFISMI DEL CALCIUM SENSING RECEPTOR NELLA IPERCALCIURIA IDIOPATICA IN UNA POPOLAZIONE ITALIANA DI BAMBINI

Laura Masi¹, Sabina Sorace¹, Daniela Seracini², Ivana Pela², Alessia Gozzini¹, Carmelo Mavilia¹, Palma Aragona¹, Francesco Franceschelli¹, Gigliola Leoncini¹, Annalisa Tanini¹, Maria Luisa Brandi¹

¹ Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze

² Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Firenze

Il Calcium Sensing Receptor (CASR), recettore della membrana plasmatica accoppiato alle proteine G, è coinvolto nella regolazione del Ca extracellulare, agendo su paratiroidi e reni. L'attivazione del CASR in seguito ad un incremento del Ca extracellulare inibisce la secrezione dell'ormone paratiroideo e promuove l'escrezione di Ca urinario. Tre polimorfismi nucleotidici (SNPs) nell'esone 7 codificano per tre cambiamenti non conservativi nella coda C-terminale del CASR. Nei caucasici, la mutazione *missense* più comune consiste nella sostituzione guanina/timina nel codone 986, che determina la variazione Ala986Ser. Gli altri due SNPs sono meno frequenti: la sostituzione adenina/guanina nel codone 990 causa la variazione Arg990Gly e la sostituzione citosina/guanina nel codone 1011 determina la variazione Gln1011Glu. Il ruolo di questi polimorfismi nella patogenesi dei disordini dell'osso e del metabolismo minerale è oggetto di continui studi e questi tre SNPs sembrano essere associati a differenti fenotipi data la diffusa espressione del CASR. Scopo di questo studio è stato valutare possibili associazioni tra l'ipercalciuria idiopatica e gli SNPs dell'esone 7 in una popolazione di 379 bambini, reclutati tra un elevato numero di alunni sani in alcune scuole di Firenze (Italia). I partecipanti allo studio sono stati classificati come ipercalciurici quando il rapporto Ca urinario/Creatinina (UCa/Cr) era più alto di 0,21 mg/mg in tre campioni successivi di urina. Gli SNPs sono stati studiati mediante amplificazione PCR e sequenziamento diretto. L'analisi ANCOVA ha evidenziato che i valori più alti di UCa/Cr sono significativamente associati al genotipo Gln1011Glu ($p=0,02$). Inoltre, l'analisi ANCOVA effettuata per evidenziare possibili associazioni con gli aplotipi dell'esone 7, ha rilevato l'associazione di livelli più alti di UCa/Cr con la presenza della variazione Gln1011Glu in omozigosi ed in eterozigosi. In conclusione, il gene CASR potrebbe essere una componente del complesso *background* genetico che regola l'escrezione di Ca. In particolare, la variante Gln1011Glu potrebbe essere coinvolta nell'attivazione del CASR e nella suscettibilità all'ipercalciuria idiopatica.

EFFECT OF GENETIC PATTERN ON BMD IN THALASSEMIC PATIENTS: PRELIMINARY REPORT

Agostino Gaudio¹, Nancy Morabito¹, Daniela Caccamo², Monica Currò², Antonino Lasco¹, Anastasia Xourafa¹, Elisa Morini¹, Tiziana Mesiti¹, Rosanna Pillitteri¹, Mariangela La Rosa³, Anna Meo³, Riccardo Ientile¹, Nicola Frisina¹

¹ Department of Internal Medicine, ² Department of Biochemical, Physiological and Nutritional Sciences, and ³ Department of Paediatrics, University of Messina (Italy)

Osteoporosis represents an important cause of morbidity in adult patients with thalassaemia. The pathogenesis of this bone involvement is multifactorial, and includes hypogonadism, bone marrow expansion, iron overload and IGF-1 deficiency. Various authors also had put in evidence the role of some genetic polymorphisms, even if data about that are rare and partially contradictory. Aim of our study is to evaluate the influence of genetic pattern on bone mineral density (BMD) in our thalassaemic population. Identification of possible correlations between BMD and studied polymorphisms could allow to identify patients at higher risk for osteoporosis and eventually predict therapeutic efficacy. For this reason we enrolled 44 thalassaemic patients (40 with thalassaemia major and 4 intermedia), mean age 30±7 yr, attending our Center for "Diagnosis and Cure of Osteoporosis". Using our database, we recovered bone densitometric exams performed by DEXA at lumbar (L2-L4) and femoral levels in our patients before they underwent any therapies interfering with bone metabolism, excluding hormonal replacement therapy. Then we collected in all patients blood samples to study polymorphisms Bsm I and Fok I of *VDR* gene and Sp1 of *Col1a1* gene.

Table - Frequency of polymorphisms in our thalassaemic population.

	Genotype Bsm I			Genotype Fok I			Genotype Sp1		
	BB	Bb	bb	FF	Ff	ff	SS	Ss	ss
n	17	18	9	11	30	3	26	17	1
%	38.6	41	20.4	25	68	7	59.1	38.6	2.3

Statistical analysis did not put in evidence any correlations between studied polymorphisms and vertebral and femoral BMD. Our study would not seem to confirm the observations presented by other authors about a possible pathogenetic role of genetic pattern for determining a low BMD in thalassaemic patients.

EFFETTO DEL PATTERN GENETICO SULLA BMD IN PAZIENTI TALASSEMICI: ANALISI PRELIMINARE

Agostino Gaudio¹, Nancy Morabito¹, Daniela Caccamo², Monica Currò², Antonino Lasco¹, Anastasia Xourafa¹, Elisa Morini¹, Tiziana Mesiti¹, Rosanna Pillitteri¹, Mariangela La Rosa³, Anna Meo³, Riccardo Ientile¹, Nicola Frisina¹

¹ Dipartimento di Medicina Interna, ² Dipartimento di Scienze Biochimiche, Fisiologiche e della Nutrizione e ³ Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Messina

L'osteoporosi rappresenta un'importante causa di morbilità nei pazienti adulti affetti da talassemia. La patogenesi di tale coinvolgimento osseo è multifattoriale e comprende, l'ipogonadismo, espansione midollare, l'emocromatosi e il deficit di IGF-1. Vari autori hanno anche attribuito un ruolo ad alcuni polimorfismi genici, sebbene i dati a tal riguardo sono scarsi e parzialmente contraddittori. Obiettivo del nostro studio è valutare l'influenza dell'pattern genetico sulla densità minerale ossea (BMD) nella nostra popolazione talassemica. L'identificazioni di eventuali correlazioni tra la BMD e i polimorfismi studiati permetterà di identificare pazienti a maggior rischio per osteoporosi ed eventualmente predire la risposta terapeutica. Per tale motivo abbiamo arruolato 44 pazienti talassemici (40 con talassemia major e 4 intermedia) di età media 30±7 anni afferenti al nostro ambulatorio per la "Diagnosi e Cura dell'Osteoporosi". Attingendo al nostro database, abbiamo recuperato le densitometrie ossee eseguite mediante DEXA a livello vertebrale (L2-L4) e femorale dai nostri pazienti prima che venissero sottoposti a qualsiasi terapia agente sul metabolismo osseo ad eccezione della terapia ormonale sostitutiva. Abbiamo quindi effettuato in tutti i pazienti un prelievo venoso per studiare i polimorfismi Bsm I e Fok I del gene *VDR* e Sp1 del gene *Col1a1*.

Tabella - Frequenza di polimorfismi nella nostra popolazione di talassemici.

	Genotipo Bsm I			Genotipo Fok I			Genotipo Sp1		
	BB	Bb	bb	FF	Ff	ff	SS	Ss	ss
n	17	18	9	11	30	3	26	17	1
%	38,6	41	20,4	25	68	7	59,1	38,6	2,3

L'analisi statistica non ha messo in evidenza alcuna correlazione tra i polimorfismi studiati e la BMD vertebrale o femorale. Il nostro studio non sembrerebbe confermare quindi le osservazione presentate da altri autori su un possibile ruolo patogenetico del pattern genetico sulla determinazione della bassa BMD nei pazienti talassemici.

ESTROGEN RECEPTOR POLYMORPHISM MODULATES BODY COMPOSITION AND INTERACTS WITH SMOKING IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

Sandra Silvestri², Alessia Gozzini², Anne Bloch Thomsen¹, Yu Bagger¹, Claus Christiansen¹, Maria Luisa Brandi²

¹ Center for Clinical and Basic Research, Ballerup, Copenhagen (Denmark)

² Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Florence (Italy)

Context: Distribution of body fat is associated with dyslipidemia, type-2 diabetes, and cardiovascular disease. Body composition is gender-specific and has a strong genetic component.

Objective: To determine whether body composition in postmenopausal women was associated with two common polymorphisms of the estrogen receptor: PvuII and XbaI.

Design: Cross-sectional study.

Setting and subjects: Out-patient clinic (CCBR); private research institution. Study participants were 1038 postmenopausal women, who participated in the PERF follow-up study between 2000 and 2001.

Intervention: Body composition was determined by DXA, and genomic DNA was amplified by PCR followed by cleavage with PvuII or XbaI restriction enzymes, respectively.

Results: We found a significant relation between the PvuII polymorphism and several body composition variables. Thus, women with the most common Pp genotype had significantly more central fat (around 1 kg), a lower percentage of lean tissue mass, and the most unfavourable ratios of central versus peripheral fat and total lean versus total fat ratio compared with women of the pp genotype (wild type) ($p < 0.03$ in all cases). Furthermore, we confirmed a significant effect of both HRT and smoking on body composition variables, however, the impact of smoking on anthropology measures was different among the three PvuII genotypes; pointing to an important gene-environmental interaction between smoking and PvuII, which has not been shown before.

Conclusion: We have shown that body composition variables are influenced by polymorphisms in the estrogen receptor alpha, thereby partly accounting for the genetic determinant of body composition in postmenopausal women.

I POLIMORFISMI DEL RECETTORE ESTROGENICO NELLE DONNE IN POSTMENOPAUSA MODULANO LA COMPOSIZIONE CORPOREA ED INTERAGISCONO CON IL FUMO

Sandra Silvestri², Alessia Gozzini², Anne Bloch Thomsen¹, Yu Bagger¹, Claus Christiansen¹, Maria Luisa Brandi²

¹ Center for Clinical and Basic Research, Ballerup, Copenhagen (Denmark)

² Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze

Introduzione: La distribuzione del grasso corporeo si associa spesso alla dislipidemia, al diabete mellito di tipo 2 e alle malattie cardiovascolari. La distribuzione del tessuto adiposo è dipendente dal sesso ed ha anche una forte componente genetica.

Obiettivo: Determinare se la composizione corporea nelle donne in epoca postmenopausale sia associate con i due più comuni polimorfismi del recettore estrogenico alfa: PvuII e XbaI.

Materiali e metodi: Le pazienti erano 1038 donne in postmenopausa, afferenti all'istituto di ricerca CCBR, che avevano partecipato allo studio PERF tra il 2000 ed il 2001.

La composizione corporea è stata misurata con la DXA, il DNA genomico estratto da leucociti periferici è stato amplificato con PCR e digerito con enzimi di restrizione specifici per i polimorfismi PvuII o XbaI.

Risultati: Abbiamo dimostrato la presenza di una correlazione significativa tra il polimorfismo PvuII ed alcuni parametri della composizione corporea.

Infatti le donne con il genotipo Pp presentano una quantità di tessuto adiposo a livello centrale significativamente maggiore (circa 1 kg), una minore quantità di massa magra e un peggiore rapporto tra massa adiposa centrale versus periferica e massa magra totale versus massa grassa rispetto alle donne con genotipo pp ($p < 0.03$ in tutte le variabili riportate). Inoltre possiamo confermare un effetto significativo sia della terapia ormonale sostitutiva (HRT) sia del fumo sulla composizione corporea. L'impatto del fumo si è dimostrato diverso nei tre genotipi di PvuII suggerendo un'importante interazione tra geni ed ambiente che non era stata segnalata in precedenza.

Conclusioni: Abbiamo dimostrato che i parametri della composizione corporea sono influenzati dal polimorfismo PvuII del recettore estrogenico alfa e che possono pertanto essere responsabili di una parte delle basi genetiche della disposizione del grasso corporeo in donne in postmenopausa.

MULTIPLE VERTEBRAL FRACTURES IN AIDS PATIENTS AFTER HAART INTRODUCTION

Luca Pietrogrande¹, Lidia Gazzola², Teresa Bini², Lilj Anita Uziel³, Antonella d'Arminio Monforte²

¹ Operative Unit of Orthopaedics, "San Paolo" Hospital, University of Milan (Italy)

² Clinic of Infectious Diseases and Tropical Medicine, "San Paolo" Hospital, University of Milan (Italy)

³ Operative Unit of Oncology, "San Paolo" Hospital, University of Milan (Italy)

Osteopenia and osteoporosis have been observed in naive HIV-infected patients, and in patients with Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) containing protease inhibitors (PI), but fractures are rarely reported. We refer of two AIDS patients with vertebral fractures after HAART introduction.

Case 1 - A 52-year-old man with HIV infection since 1998, never treated, in May 2006 started both chemotherapy (liposomal doxorubicin) and HAART with PI for a AIDS Kaposi Sarcoma. In October there was a good immune-recovery, but the patient complained severe lumbar pain due to multiple vertebral fractures (D9-D11-D12-L1-L5). In December he started alendronate, calcium, and vitamin-D3 therapy and switched from PI to efavirenz. In January he underwent a multiple vertebroplasty with sudden clinical improvement.

Case 2 - A 40-year-old man with HIV infection, discovered in December 2006, and with multiple lesions suggestive of cerebral neurotoxoplasmosis, started HAART with PI after two weeks of specific therapy for toxoplasmosis. In January, a persistent cerebral lesion induced the suspect of a primary lymphoma hence a steroid therapy with dexamethasone (16mg/qd) was administered for only 3 weeks, because of iatrogenic diabetes. Three months later the patient showed a good immune-recovery, but complained sudden dorsal pain, due to multiple vertebral fractures (D10-D12-L3). A therapy with ibandronate, calcium, and vitamin-D3 was started, a corset was prescribed, and protease inhibitor was replaced with efavirenz. In July pain and functional impotence were strongly reduced.

In these case reports both patients had multiple fragility vertebral fractures. Even if HIV-infection is a risk factor for low bone mass, there is no evidence of relation with fragility fractures. Both patients were in HAART with PI from some months with a good response to it, when fractures occurred and there was a clinical improvement after PI withdrawal and bisfosfonates introduction. The interaction of concurrent therapies does not seem relevant: doxorubicin is not a known risk factor for osteoporosis, and steroids were administered for only 3 weeks.

FRATTURE VERTEBRALI MULTIPLE IN PAZIENTI CON AIDS DOPO INIZIO DELLA HAART

Luca Pietrogrande¹, Lidia Gazzola², Teresa Bini², Lilj Anita Uziel³, Antonella d'Arminio Monforte²

¹ Unità Operativa di Ortopedia, Ospedale "San Paolo", Università degli Studi di Milano

² Clinica di Malattie Infettive e Medicina Tropicale, Ospedale "San Paolo," Università degli Studi di Milano

³ Unità Operativa di Oncologia, Ospedale "San Paolo", Università degli Studi di Milano

Osteopenia ed osteoporosi sono state osservate in pazienti infetti da HIV non trattati e in Terapia Antiretrovirale Altamente Attiva (HAART) con inibitori delle proteasi (PI), ma raramente è stato riferito di fratture. Presentiamo due casi di pazienti AIDS con fratture vertebrali dopo l'inizio della HAART.

Caso 1 - Maschio, 52 anni, infezione da HIV dal 1998, mai trattata, iniziava chemioterapia (doxorubicina liposomiale) e HAART con PI per un Sarcoma di Kaposi diagnosticato nel maggio 2006. In ottobre, l'assetto immunitario era ripristinato, ma vi era importante dorsolombalgia, dovuta a fratture vertebrali multiple (D9-D11-D12-L1-L5). In dicembre venivano sostituiti i PI con efavirenz ed iniziava terapia con alendronato, calcio, e vitamina-D3. In gennaio veniva eseguita una vertebroplastica a più livelli con rapido miglioramento clinico.

Caso 2 - Maschio, 40 anni, infezione da HIV scoperta nel dicembre 2006, con lesioni cerebrali multiple da neurotoxoplasmosi, iniziava HAART con PI, dopo 2 settimane di terapia specifica per la toxoplasmosi. In gennaio una persistente lesione cerebrale faceva sospettare un linfoma primario, per cui assumeva uno steroide (desametasone 16 mg/die), ma solo 3 settimane per un diabete iatrogeno. Tre mesi dopo vi era un buon recupero dell'assetto immune, ma il paziente riferiva improvvisa rachialgia dovuta a fratture vertebrali multiple (D10-D12-L3). Veniva iniziato un trattamento con ibandronato, calcio e vitamina-D3, prescritto un corsetto e sostituiti i PI con efavirenz; in luglio il quadro clinico era migliorato.

Entrambi questi pazienti hanno avuto fratture vertebrali multiple da fragilità e, sebbene l'infezione da HIV sia un fattore di rischio per bassa massa ossea, non vi sono evidenze di correlazioni con le fratture. Entrambi erano in trattamento con HAART con PI da alcuni mesi con buona risposta quando si sono verificate le fratture; dopo l'introduzione dei bisfosfonati e la sospensione dei PI vi è stato un miglioramento della clinica. L'interazione con le terapie intercorrenti non sembra rilevante: la doxorubicin non è un fattore di rischio noto per osteoporosi e lo steroide è stato somministrato solo per 3 settimane.

FRACTURE THRESHOLD IN BREAST CANCER PATIENTS TREATED WITH ADJUVANT AROMATASE INHIBITORS

Sonia Zenari, Francesco Bertoldo, Serena Pancheri, Luca Dalle Carbonare, Maria Teresa Valenti, Vincenzo Lo Cascio

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

Aromatase inhibitors (AI) in the adjuvant treatment of breast cancer patients are notoriously associated with an increased risk of fractures as opposed to tamoxifene therapy (ATAC trial). Prospective studies evaluating the long-term effects of AI treatment on bone mineral density (BMD) showed a relatively modest decrease in BMD after 2 years of treatment and no patients with normal BMD at baseline became osteoporotic at the end of observation. Actually it is not clear which patients should receive preventive measures. The latest ASCO guidelines identified BMD as a valid tool in treatment decision making. As the value of BMD T-score ≤ -2.5 for fracture threshold is applicable only for post-menopausal osteoporosis (PMO), and pathophysiology underlying AI induced bone loss may be different from PMO, we planned a pilot cross-sectional study to assess the BMD fracture threshold in AIs treated women. We compared lumbar and femoral neck BMD (Hologic Discovery A), vertebral fracture (vFX) prevalent number, Spine Deformity Index (SDI), bone turnover markers among 21 breast cancer patients treated for one year with AIs (AI group), 96 PMO patients (PMO group) and 42 breast cancer patients not treated with AIs (BC group). The groups were comparable for age (52 ± 5 y.o, 52 ± 6 and 51.8 ± 4 respectively) height and BMI. The three groups did not differ for the number of prevalent vFX and SDI. Lumbar spine BMD T-score was -2.21 ± 0.5 in AI group, -2.53 ± 0.3 in PMO group and -2.49 ± 0.5 in BC group ($p=0.042$ ANOVA). Among marker of bone turnover, CTX was significantly higher in AI group than in PMO and BC groups (0.684 ± 0.123 , 0.427 ± 0.185 and 0.408 ± 0.210 respectively; $p=0.036$ ANOVA). A weak inverse correlation between CTX and spine BMD T-score was found only in PMO and BC group ($r=0.48$ and $r=0.32$ respectively). These preliminary data suggest that independent predictive factors of fracture risk, i.e high bone turnover, could increase BMD fracture threshold in AIs treated patients compared to PMO patients or BC patients not treated with AI.

SOGLIA FRATTURATIVA IN PAZIENTI AFFETTE DA CARCINOMA MAMMARIO IN TERAPIA ADIUVANTE CON INIBITORI DELL'AROMATASI

Sonia Zenari, Francesco Bertoldo, Serena Pancheri, Luca Dalle Carbonare, Maria Teresa Valenti, Vincenzo Lo Cascio

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

Gli inibitori dell'aromatasi (AI) nel trattamento adiuvante delle pazienti con carcinoma mammario sono notoriamente associati ad un aumentato rischio fratturativo, contrariamente alla terapia con tamoxifene (studio ATAC). Studi prospettici sugli effetti a lungo termine della terapia con AI sulla densità minerale ossea (BMD) hanno evidenziato una diminuzione modesta della BMD dopo 2 anni di trattamento e nessun paziente con BMD basale normale è risultato osteoporotico alla fine dell'osservazione. Attualmente non è chiaro quali pazienti debbano ricevere misure preventive, ma le ultime linee guida ASCO hanno identificato la BMD come valido strumento diagnostico. Poiché il valore del BMD T score ≤ -2.5 come soglia fratturativa è applicabile solo per l'osteoporosi post-menopausale (PMO) e la perdita di massa ossea indotta dagli AI può avere un meccanismo fisiopatologico diverso dalla PMO, abbiamo pianificato uno studio trasversale per determinare la soglia fratturativa in donne trattate con AI. Sono stati confrontati la BMD lombare e del collo femorale (Hologic Discovery A), la prevalenza di fratture vertebrali (vFX), l'indice di deformità vertebrale (SDI) ed i markers di turnover osseo tra 21 donne affette da carcinoma mammario trattate con AI per un anno (gruppo AI), 96 donne con PMO (gruppo PMO) e 42 donne affette da carcinoma mammario non trattate con AI (gruppo BC). I gruppi erano comparabili per età (52 ± 5 anni, 52 ± 6 anni e 51.8 ± 4 rispettivamente), peso e BMI. I tre gruppi non erano diversi per numero di fratture vertebrali (vFX) ed SDI. Il T-score lombare era -2.21 ± 0.5 nel gruppo AI, -2.53 ± 0.3 nel gruppo PMO e -2.49 ± 0.5 nel gruppo BC ($p=0.042$ ANOVA). Per quanto riguarda i markers di turnover osseo, il CTX era significativamente più alto nel gruppo AI rispetto ai gruppi PMO e BC (0.684 ± 0.123 , 0.427 ± 0.185 e 0.408 ± 0.210 rispettivamente; $p=0.036$ ANOVA). Si riscontrava inoltre una debole correlazione inversa tra il CTX e il T-score lombare solo nei gruppi PMO e BC ($r=0.48$ and $r=0.32$ rispettivamente). Questi dati preliminari suggeriscono che fattori indipendenti predittivi di rischio fratturativo, come per esempio un alto turnover osseo, possano aumentare la soglia fratturativa espressa come BMD nelle pazienti trattate con AI rispetto a pazienti PMO o rispetto a pazienti BC non trattate con AI.

THE ADHERENCE TO OSTEOPOROSIS ANTIRESORPTIVE THERAPIES: A STUDY ON 6390 PATIENTS IN ROME

Giulio Nati¹, Maria Sofia Cattaruzza², Rossella Baldini², Laura Tafaro², Ilaria Indiano², Patrizia Frugoni², Antonio Martocchia², Massimo Mei¹, Giuseppe Grasso¹, Paolo Falaschi²

¹ General Practitioner, General Practitioner Medical School of Lazio (Italy)

² "La Sapienza" University of Rome, II Medical School, "S. Andrea" Hospital, Rome (Italy)

Osteoporosis is a debilitating condition such as others chronic pathologies in terms of disability, mortality and social costs. Every year in the world more than 2.3 millions osteoporosis fractures take place and it has been estimated these will become approximately 6.2 millions in 2050. In Italy it has been calculated that the costs for the 90.000 femur fractures per year are around 800 millions euro only for hospital costs, and these can reach 1000 millions euro by considering also post-hospital costs for rehabilitation, disability indemnity, etc. Osteoporosis fracture prevention can occur by a correct antiresorptive therapy but literature evidences show that more than 50% of patients take only partially or completely stop assuming the prescribed antiresorptive therapies within the first year: this low adherence determines a waste of medical resources and make unsuccessful the therapy results. Furthermore, lack of adherence with a drug regimen of treatment is not only a serious problem for many chronic disease management but become a main risk for mortality and morbidity in the geriatric population. The best method to study the adherence is to analyze the number of prescribed drug units from the reports of the prescriber doctor rather than only considering what was referred by the patients. We analyze a total of 6390 osteoporosis antiresorptive therapies were prescribed by 31 General Practitioners (GPs) of Rome in a 3 year follow-up study. Were considered therapy with: calcium, D vitamin alone or associated, bisphosphonates, stronzium ralenate, raloxifene. The GPs were able to manage the osteoporosis prescriptions by Millewin, Venere and Phronesis softwares and a specific software was established in order to calculate the patient adherence 6390 osteoporosis antiresorptive therapies were analyzed. Average adherence to osteoporosis therapies was 24.64%, patient average was 69±10,10 years old, the male: female ratio was 331:3000. The adherence to osteoporosis therapies lasted less than 1 year and only 5,7% therapies were continued for more than 3 years. About 50% of all the therapies were single prescriptions. Our study showed a low adherence to osteoporosis antiresorptive therapies and this is a main problem for osteoporosis management and cure, particularly in elderly. In fact these are long terms therapies that reinforce the bone tissue and decrease the incidence of fractures, and therefore prevent a poor quality of life due to decreased mobility, chronic pain and bone deformities.

L'ADERENZA ALLE TERAPIE ANTIRIASSORBITIVE: UNO STUDIO SU 6.300 PAZIENTI NELLA CITTÀ DI ROMA

Giulio Nati¹, Maria Sofia Cattaruzza², Rossella Baldini², Laura Tafaro², Ilaria Indiano², Patrizia Frugoni², Antonio Martocchia², Massimo Mei¹, Giuseppe Grasso¹, Paolo Falaschi²

¹ Medico di Medicina Generale, Scuola di Formazione in Medicina Generale, Regione Lazio

² Università degli Studi "La Sapienza", II Facoltà di Medicina e Chirurgia, A.O. "S. Andrea", Roma

L'osteoporosi è una malattia ad alta rilevanza epidemiologica, di forte impatto in termini di invalidità, mortalità e costi sociali. Ogni anno si verificano più di 2,3 milioni di fratture da osteoporosi nel mondo e si prevede che diventeranno 6,2 milioni nel 2050. È stato calcolato che in Italia ci sono circa 90.000 fratture di femore/anno di cui solo i costi ospedalieri vengono calcolati intorno a 800 milioni di euro; considerando anche i costi indiretti si raggiungono svariati milioni di euro di spesa. L'insorgenza delle fratture osteoporotiche potrebbe essere prevenuta in una consistente percentuale di casi grazie ad una terapia antirassorbitiva adeguata; purtroppo la terapia viene seguita in modo non appropriato dalla maggior parte dei pazienti annullando i benefici ottenuti e spreca risorse sanitarie. Gli studi finora condotti hanno evidenziato che una percentuale superiore al 50% dei pazienti interrompe o assume solo parzialmente la terapia antirassorbitiva prescritta. Molti studi rilevano inoltre come il comportamento di non-aderenza, problema comune nella gestione di molte patologie croniche, sia un fattore di rischio per morbilità e mortalità soprattutto nella popolazione anziana. Un metodo efficiente per verificare l'aderenza è mediante il controllo del numero delle confezioni di farmaci prescritti da parte del medico prescrittore rilevandolo dalle cartelle cliniche; per questo motivo abbiamo voluto valutare l'aderenza alle terapie dell'osteoporosi in un campione di pazienti che afferivano a 31 medici di Medicina Generale della città di Roma che hanno sistemi informatizzati per la gestione dei dati dei pazienti. I farmaci prescritti di cui è stata analizzata l'aderenza sono: integratori di calcio e vitamina D separati ed in associazione, bisfosfonati, ranelato di stronzio, raloxifene. Sono state utilizzate queries per i software Millewin, Venere, Phronesis. Uno specifico software è stato prodotto per calcolare l'aderenza sui dati estratti. Sono state studiate 6.390 terapie a base di farmaci indicati per la cura dell'osteoporosi. L'età media dei pazienti è di anni 69±10,10, di cui 331 maschi e 3.000 femmine. L'aderenza media è risultata del 24,64%. La durata media delle terapie a base di farmaci antirassorbitivi è inferiore ad 1 anno; solo una piccola percentuale delle terapie si prolunga oltre i 3 anni. Quasi il 50% delle terapie è costituito da una sola prescrizione. La mancanza di aderenza alle terapie prescritte è uno dei principali problemi in tutte le specialità mediche, in tutte le popolazioni di pazienti e in tutti i tipi di strutture sanitarie ma in particolare dal nostro studio si rileva come l'aderenza e la persistenza alle terapie per l'osteoporosi siano particolarmente basse. Con l'invecchiamento della popolazione mondiale, il numero di persone affette da osteoporosi è destinato a aumentare, rendendo così ancor più importante motivare i pazienti a sfruttare tutti i benefici che possono derivare da una terapia seguita per un lungo periodo di tempo, al fine di evitare una vita fatta di mobilità ridotta, dolore cronico, deformità e conseguente scarsa qualità.

PERSISTENT EFFECT OF ALENDRONATE ON BONE TURNOVER AND BMD AFTER INTERRUPTION OF TREATMENT

Francesco Bertoldo, Luca Dalle Carbonare, Zaira Carandante, Mirko Zanatta, Sonia Zenari, Serena Pancheri, Benedetta Giovanazzi, Vincenzo Lo Cascio

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

Bisphosphonates (BPs) rapidly reduce bone turnover and increase bone mineral density (BMD) in women affected by postmenopausal osteoporosis (PO). Anyway it is estimated that 25% of patients prematurely stopped BPs and it is not clear how long their effect persists after discontinuation of therapy.

We planned an observational, prospective, case control study to evaluate the persistent effect of BPs after premature interruption of therapy. We recruited 500 women affected by PO who started alendronate 70 mg/weekly (AL) and calcium plus Vitamin D supplementation (1000 mg/800U daily). Bone turnover and BMD were evaluated at baseline (T0) and after 12 months (T12). Bone turnover assessment was repeated in case of interruption of AL (T1).

After 12 months we selected 11 patients who took therapy for 1 month (30 days \pm 10 days; group A), 10 for 3 months (90 days \pm 10 days; group B) and 10 for 6 months (180 days \pm 10 days; group C). 30 women who took therapy for 12 months served as control group (D).

At T1 CTX decreased in all groups versus baseline (-37.5% \pm 8.2% p 0.007 in A; -40.1% \pm 5.4% p 0.003 in B; -58.6% \pm 11.1% p 0.003 in C; -60.1% \pm 5.0% p 0.001 in D). The inhibition observed wasn't significantly different in C and D, but it was significantly greater in C and D than in A and B.

At T12 CTX values in A and B weren't significantly different than baseline (-19.8% \pm 41.1% and -11.6% \pm 22.1% respectively), while we observed a persistent inhibition of CTX in C and D (-48.1% \pm 29.5% p 0.002, -56.3% \pm 23.2% p 0.001 respectively) that wasn't significantly diverse between the two groups.

At T12 lumbar BMD remain unchanged in A, increased not significantly in B, increased significantly both in C and D versus baseline (+3.2% \pm 3.2 p 0.05, -4.5% \pm 5.6% p 0.03). Femur BMD slightly decrease in A (-1% \pm 3.6%), remained stable in B (0.2% \pm 10%) and increase significantly both in C and D (+1.8% \pm 2.2% p 0.049, +2.2% \pm 3.2 p 0.048 respectively). At T12 BMD improvements in C and D weren't significantly different.

Our data showed that, after a period of 12 months of follow up, 6 months of AL determined a persistent inhibition of bone turnover and an improvement of both spine and hip BMD not significantly different than full therapy.

PERSISTENTE EFFETTO DELL'ALENDRONATO SUL TURNOVER OSSEO E SULLA BMD DOPO SOSPENSIONE DEL TRATTAMENTO

Francesco Bertoldo, Luca Dalle Carbonare, Zaira Carandante, Mirko Zanatta, Sonia Zenari, Serena Pancheri, Benedetta Giovanazzi, Vincenzo Lo Cascio

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

I bisfosfonati (BPs) sono farmaci capaci di inibire rapidamente il turnover scheletrico e di aumentare la densità minerale ossea (BMD) in donne affette da osteoporosi postmenopausale (OP). Si stima, tuttavia, che il 25% delle pazienti interrompano il trattamento, e non è chiaro quanto duri l'effetto dei BPs dopo la sospensione.

Abbiamo pianificato uno studio osservazionale, prospettico, caso-controllo per valutare la persistenza dell'effetto dei BPs dopo interruzione della terapia. Abbiamo reclutato 500 donne affette da OP e poste in terapia con alendronato 70 mg/sett (AL) associato a calcio+vit D (1.000 mg/800U die). Abbiamo valutato il turnover osseo e la densitometria ossea al momento del reclutamento (T0) e dopo 12 mesi (T12). Il turnover osseo è stato rivalutato in caso di prematura sospensione dell'AL (T1). Dopo 12 mesi abbiamo selezionato 11 pazienti che avevano assunto la terapia per 1 mese (30 die + 10 die; gruppo A), 10 per 3 mesi (90 die \pm 10 die; gruppo B) e 10 per 6 mesi (180 die \pm 10 die; gruppo C); 30 donne trattate per 12 mesi sono servite come gruppo controllo (D).

Al T1 il CTX era diminuito rispetto al basale in tutti i gruppi (-7.5% \pm 8.2% p 0.007 in A; -40.1% \pm 5.4% p 0.003 in B; -58.6% \pm 11.1% p 0.003 in C; -60.1% \pm 5.0% p 0.001 in D). L'inibizione non era significativamente diversa in C e D, ma era significativamente maggiore in C e D rispetto ad A e B. Al T12 il CTX in A e B non era significativamente diverso rispetto al basale (A: -19.8% \pm 41.1%; B: -11.6% \pm 22.1%), mentre rimaneva inibito in C e D (C: -48.1% \pm 29.5% p 0.002; D: -56.3% \pm 23.2% p 0.001) in modo non significativamente diverso nei due gruppi.

Al T12 la BMD della colonna era invariata in A, aumentata in modo non significativo in B, migliorata in modo significativo sia in C che in D rispetto al basale (C: +3.2% \pm 3.2 p 0.05; D: -4.5% \pm 5.6% p 0.03). La BMD femorale diminuiva lievemente in A (-1% \pm 3.6%), era stabile in B (0.2% \pm 10%) ed aumentava significativamente sia in C che in D (C: +1.8% \pm 2.2% p 0.049; D: +2.2% \pm 3.2 p 0.048).

I nostri dati mostrano che 6 mesi di terapia con AL garantiscono, lungo un periodo di osservazione di 12 mesi, una soppressione persistente del turnover osseo e un incremento della BMD in misura non significativamente diversa rispetto alla terapia continuativa.

AN OPEN LABEL STUDY ON THE EFFECTS OF ALENDRONATE ONCE A WEEK IN OSTEOPOROTIC PATIENTS AFFECTED BY MONOCLONAL GAMMOPATHY OF UNDETERMINED SIGNIFICANCE

Salvatore Minisola¹, Jessica Pepe¹, Elisabetta Romagnoli¹, Francesca Fidanza¹, Monica Iorio¹, Francesca Colapietro¹, Emilio D'Erasmo¹, Maria Teresa Petrucci²

¹ Department of Clinical Sciences and ² Department of Cellular Biotechnology and Haematology, University "La Sapienza", Rome (Italy)

Patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) should be considered at risk of fracture probably due to an altered relationship of the RANKL/OPG balance. Therefore, it seems rational to treat these patients with drugs able to normalize the negative bone balance.

We studied 100 patients (65 females and 35 males), divided in two groups according to the presence of vertebral fractures and/or osteoporosis. The group with skeletal fragility (group A, 50 patients) was treated with alendronate (70 mg/weekly) plus calcium (1000 mg/die) and cholecalciferol (880 UI/die) for 18 months. The group without skeletal fragility (group B) was treated with calcium and cholecalciferol. The primary end-point of the study was to evaluate bone mineral density (BMD) changes in patients treated with alendronate. In each patient, BMD at lumbar and hip level together with bone turnover markers were evaluated every 6 months.

Thirty patients in group A and 29 in group B completed the study. After 18 months, the mean BMD of the lumbar spine had increased by 6.1 percent in group A and by 1.24% in group B ($p \leq 0.001$). The mean BMD of the total femur had increased by 1.5 percent in the alendronate group and decreased by 1.2 % in group B ($p \leq 0.01$). After starting therapy with alendronate, there was a marked decrease in mean serum β CTX; smaller mean decreases were observed concerning the other markers investigated. In group B we observed significant decreases of bone remodelling markers (the only exception being mean bone sialoprotein-BSP) following therapy with cholecalciferol and calcium. At 18 months, the absolute percent difference between the groups was -23.2 ($p \leq 0.01$) for serum isoenzyme of bone alkaline phosphatase, -23.6 for serum osteocalcin ($p \leq 0.01$), -35.1 for serum β CTX ($p \leq 0.001$) and -0.47 ($p = ns$) for serum BSP.

These data suggest that the increase in vertebral BMD together with the reduction of bone turnover markers could lead to a significant reduction in fracture risk in MGUS patients with skeletal fragility.

EFFETTI DELLA SOMMINISTRAZIONE SETTIMANALE DI ALENDRONATO IN PAZIENTI OSTEOPOROTICI AFFETTI DA GAMMOPATIA MONOCLONALE DI INCERTO SIGNIFICATO

Salvatore Minisola¹, Jessica Pepe¹, Elisabetta Romagnoli¹, Francesca Fidanza¹, Monica Iorio¹, Francesca Colapietro¹, Emilio D'Erasmo¹, Maria Teresa Petrucci²

¹ Dipartimento di Scienze Cliniche e ² Dipartimento di Biotecnologia Cellulare ed Ematologia, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

I pazienti affetti da gammopatia monoclonale di incerto significato (MGUS) presentano un aumentato rischio di fratture da fragilità che potrebbe essere in parte attribuito ad un'alterazione del rapporto RANKL/OPG. Pertanto, questi pazienti possono beneficiare di farmaci capaci di normalizzare il bilancio scheletrico negativo.

Abbiamo studiato 100 pazienti affetti da MGUS (65 femmine e 35 maschi), suddivisi in due gruppi sulla base della presenza o meno di fratture vertebrali e/o di osteoporosi. Il gruppo di pazienti con fragilità scheletrica (gruppo A, 50 pazienti) è stato trattato per 18 mesi con alendronato (70 mg una volta alla settimana) unitamente a calcio (1000 mg/die) e colecalciferolo (880 UI/die). Il gruppo di malati senza fragilità scheletrica (gruppo B) è stato invece trattato con calcio e colecalciferolo. L'obiettivo primario dello studio consisteva nel valutare le modificazioni della densità minerale ossea (BMD) nei pazienti trattati con alendronato. In tutti i malati sono stati misurati ogni 6 mesi tanto la BMD a livello lombare e femorale, quanto i principali marker sierici del turnover scheletrico.

Hanno completato lo studio 30 pazienti nel gruppo A e 29 pazienti nel gruppo B. A 18 mesi l'incremento medio della BMD è stato del 6,1% nel gruppo A e dell'1,24% nel gruppo B ($p < 0,001$). Inoltre, si è osservato un incremento della BMD femorale dell'1,5% nel gruppo A ed una riduzione dell'1,2% nel gruppo B ($p < 0,01$). Nel gruppo A abbiamo rilevato, subito dopo l'inizio della terapia con alendronato, una riduzione rapida e marcata dei valori medi di β CTX ed un decremento, sebbene minore, degli altri indici biochimici indagati. Anche nel gruppo B abbiamo riscontrato una riduzione significativa dei marker del rimodellamento scheletrico, fatta eccezione per la BSP. Al termine dei 18 mesi, le differenze tra i due gruppi per i valori dei marker del turnover osseo sono state le seguenti: -23,2% per la BALP ($p \leq 0,01$), -23,6% per la BGP ($p \leq 0,01$), 35,1% per il β CTX ($p \leq 0,001$) e -0.47% per la BSP ($p = NS$).

In conclusione i nostri risultati suggeriscono che la terapia con alendronato nei pazienti affetti da MGUS è in grado di aumentare la BMD lombare e di ridurre il turnover scheletrico.

SUBSTANTIAL MAINTENANCE OF BONE TURNOVER MARKERS IN A COHORT OF OSTEOPOROTIC PATIENTS: RESULTS OF ONE YEAR TREATMENT WITH STRONTIUM RANELATE IN THE CLINICAL PRACTICE

Valentina Camozzi^{1,2}, Luigi Moro¹, Francesca Sanguin², Elisabetta Beltram¹, Giovanni Luisetto²

¹ Center for the Study of Metabolic Bone Diseases, University of Trieste (Italy)

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

Strontium Ranelate is a new oral agent for the treatment of postmenopausal osteoporosis. The antifracturative efficacy of strontium ranelate, 2 gr per day orally, regarding vertebral and peripheral fractures, has been reported till 5 years of treatment. The potential mechanism of action remains to be fully elucidated, even if a dual mode of action on bone remodelling has been hypothesized. In vitro and experimental studies have suggested that strontium ranelate dose dependently enhances osteoblast replication and activity, and decreases pre-osteoclast differentiation and osteoclast activity. However, clinical data do not clearly support such hypothesis. In this study we have examined serum total Alkaline Phosphate (ALP) and C-telopeptide of type I collagen (CTx) variations in a group of 74 patients with severe osteoporosis during the first year of treatment with strontium ranelate, 2 gr per day.

Patients age and years since menopause ranged from 50 to 82 years (mean \pm SD = 62.8 \pm 8) and 6 to 37 years (mean \pm SD = 21.5 \pm 9.3) respectively. Sixty eight patients were previously treated with oral bisphosphonates for 1 to 3 years, and withdrew this therapy at least 6 months before starting strontium ranelate. None was affected by diseases or was taking drugs interfering with bone and mineral metabolism. All the patients were taken calcium (1 gr/day) and Vitamin D (880 UI/day) supplements. Serum total ALP, as marker of bone formation, and CTx, as marker of bone resorption, were evaluated at the start of therapy and after 6 and 12 months. Baseline ALP value was 74.7 \pm 20 UI/L and did not significantly modify during the treatment. Serum CTx values at baseline were 314.0 \pm 194.0 pg/ml and were substantially unchanged in the follow-up.

In conclusion, during the first year of treatment with strontium ranelate we did not observe any significant change in bone turnover parameters. Therefore the antifracturative efficacy of strontium ranelate seems to occur with a substantial maintenance of bone turnover.

SOSTANZIALE MANTENIMENTO DEI MARKERS DI RIMODELLAMENTO OSSEO IN UNA COORTE DI PAZIENTI OSTEOPOROTICHE AMBULATORIALI TRATTATE PER UN ANNO CON RANELATO DI STRONZIO

Valentina Camozzi^{1,2}, Luigi Moro¹, Francesca Sanguin², Elisabetta Beltram¹, Giovanni Luisetto²

¹ Centro per lo Studio delle Malattie Metaboliche dell'Osso, Università degli Studi di Trieste, Sede staccata di Gorizia

² U.O. di Endocrinologia, Università degli Studi di Padova

Il Ranelato di Stronzio è attualmente impiegato per la terapia dell'osteoporosi. Il farmaco si è rivelato efficace nel ridurre l'incidenza di fratture vertebrali e periferiche fino a 5 anni di trattamento. Il suo meccanismo d'azione non è ancora chiaramente definito, anche se viene ipotizzata una sua "dual action" sui parametri di rimodellamento osseo: stimolazione della neoformazione ossea e inibizione del riassorbimento. Tale ipotesi si basa essenzialmente su convincenti risultati ottenuti in vitro, mentre i dati clinici sono ancora oggetto di discussione.

In questo studio abbiamo voluto esaminare le variazioni delle ALP totali e dei CTx sierici in un gruppo di 74 pazienti affette da osteoporosi severa nel corso del primo anno di trattamento con ranelato di stronzio, alla dose di 2 g/die.

Tutte le pazienti di età variabile da 50 a 82 anni (media \pm DS = 68.2 \pm 8.0 anni) ed in menopausa da 6 a 37 anni (21.5 \pm 9.3 anni) presentavano fratture da fragilità. 68 pazienti erano state trattate in precedenza con bisfosfonati per un periodo variabile da 1 a 3 anni, ma avevano sospeso tale terapia da almeno 6 mesi. Nessuna di esse presentava patologie concomitanti o assumeva altri farmaci in grado di interferire col metabolismo minerale e scheletrico. Tutte assumevano, in concomitanza con il ranelato di Stronzio, una supplementazione di calcio (1 g/die) e vitamina D (880 UI/die).

All'inizio della terapia con ranelato, e dopo 6 e 12 mesi sono state dosate le ALP totali come marker di osteoformazione, i CTx sierici come marker di riassorbimento.

Le ALP totali all'inizio della terapia erano di 74.7 \pm 20 UI/L e non si modificavano significativamente nel corso della cura. I CTx sierici erano pari a 314.0 \pm 194.0 (pg/ml) al basale e si mantenevano sostanzialmente invariati nel periodo di follow up.

In conclusione, nel corso del primo anno di trattamento non si è assistito ad alcuna modificazione significativa dei parametri di rimodellamento osseo. Pertanto, l'efficacia antifratturativa del ranelato di stronzio sembra verificarsi con un sostanziale mantenimento del turnover osseo.

EFFECTS OF DIFFERENT INTRAMUSCULAR CLODRONATE REGIMENS ON BMD IN ELDERLY OSTEOPOROTIC WOMEN

Fabrizio Valleggi, Norberto Dal Canto, Luigi Gennari, Daniela Merlotti, Giuseppe Martini, Vincenzo De Paola, Ranuccio Nuti

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

Previous studies demonstrated that oral administration of clodronate at a dose of 800-1600 mg/daily may be effective in increasing bone mineral density (BMD) in primary and secondary osteoporosis. However this regimen, as well as other regimens with oral bisphosphonates may produce gastrointestinal side effects, particularly in those patients affected with gastrointestinal disorders. We performed a 2 year, open label observational study in 89 elderly postmenopausal women with osteoporosis (14 of whom had sustained a previous osteoporotic fracture at the hip, vertebrae or wrist) that initiated a treatment with clodronate given intramuscular every 7 (n=50) or 14 (n=39) days. Overall, 8 women had discontinued oral aminobisphosphonates due to gastrointestinal side effects, while 51 had gastrointestinal disorders at diagnosis. The main outcome measure was the difference in the mean percentage change in the BMD of the lumbar spine and femoral neck. Intramuscular clodronate treatment increased FNBMD and LSBMD by 1.1% and 1.4% per year. Moreover a dose response effect was observed. The annual rate of BMD change was significantly higher in patients treated with clodronate 100mg weekly than in those treated with clodronate 100mg every 15 days at both the lumbar spine (+2.8% vs. +0.1%; $p<0.05$) and the femoral neck (+2.5% vs. -0.3%; $p<0.01$). Interestingly the response to clodronate treatment was significantly affected by Ca and vitamin D supplementation, with higher response rates in those patients receiving calcium plus vitamin D or vitamin D compounds. During treatment 5 incident trauma fractures occurred, 3 in 100 mg every 15 days and 1 in 100 mg weekly treatment arm, respectively. Treatment was well tolerated, with no significant adverse events except than pain at the injection site. In conclusion, intramuscular clodronate given at a dose of 100 mg weekly may constitute a safe and effective treatment in osteoporotic patients that are intolerant to oral administration of bisphosphonates.

EFFETTI DI DIFFERENTI REGIMI DI SOMMINISTRAZIONE DI CLODRONATO INTRAMUSCOLO SULLA MASSA OSSEA IN DONNE OSTEOPOROTICHE ANZIANE

Fabrizio Valleggi, Norberto Dal Canto, Luigi Gennari, Daniela Merlotti, Giuseppe Martini, Vincenzo De Paola, Ranuccio Nuti

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

Precedenti studi hanno dimostrato l'efficacia della terapia orale con clodronato, 800-1600 mg die, in pazienti con osteoporosi primitiva o secondaria. Tuttavia, tale dosaggio, così come per altri bisfosfonati per os, può provocare effetti collaterali a livello gastrointestinale, specialmente in pazienti con malattie gastriche. Abbiamo condotto uno studio osservazionale open label della durata di 2 anni su 89 donne osteoporotiche anziane (14 con pregressa frattura osteoporotica al femore, alle vertebre o al polso), sottoposte a terapia con clodronato 100 mg per via intramuscolare ogni 7 giorni (n=50) oppure ogni 14 giorni (n=39). Otto pazienti avevano sospeso la terapia con bisfosfonati per os a causa di effetti collaterali a livello gastro-intestinale, mentre 51 pazienti avevano già una anamnesi positiva per malattie gastrointestinali. L'obiettivo primario dello studio è stato la valutazione dell'efficacia del trattamento sulle variazioni della densità ossea (BMD) a livello del rachide lombare e del collo del femore. Il clodronato i.m. ha prodotto un incremento della BMD in entrambi i distretti, rispettivamente dell'1,1% e dell' 1,4% annui. Inoltre, è stata osservata una risposta farmacologia di tipo dose-dipendente. La variazione annuale della BMD è risultata maggiore nelle pazienti trattate con clodronato 100 mg i.m./settimana rispetto al gruppo 100 mg/15 gg sia al rachide lombare (+2,8% vs +0,1%; $p<0,05$) che al collo del femore (+2,5% vs -0,3%; $p<0,01$). Inoltre, l'efficacia terapeutica del clodronato è risultata significativamente maggiore nelle donne che assumevano calcio e vitamina D oppure metaboliti della vitamina D. Durante il periodo di trattamento si sono verificate 5 fratture incidenti rispettivamente, 3 nel gruppo 100 mg/15 gg e 1 nel gruppo in terapia settimanale. La terapia è stata ben tollerata, senza che si siano verificati significativi effetti collaterali eccetto il dolore nel sito di iniezione. In conclusione il clodronato i.m. somministrato settimanalmente alla dose di 100 mg potrebbe essere una terapia sicura ed efficace soprattutto in pazienti osteoporotici che non tollerano i bisfosfonati per via orale.

IDIOPATHIC HYPERCALCIURIA IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS: EFFECT OF ALENDRONATE ALONE OR IN COMBINATION WITH INDAPAMID ON BMD AND URINARY CALCIUM EXCRETION. PRELIMINARY RESULTS AFTER 1-YEAR OF TREATMENT

Andrea Giusti¹, Antonella Barone¹, Giulio Pioli², Vincenzo Siccardi³, Ernesto Palummeri¹, Giuseppe Girasole³, Gerolamo Bianchi³

¹ Department of Gerontology and Musculoskeletal Sciences, Galliera Hospital, Genoa (Italy)

² Geriatric Unit, ASMN, Reggio Emilia (Italy)

³ Rheumatology Unit, "La Colletta" Hospital, Arenzano, Genoa (Italy)

The role of bisphosphonates (BPs) in the treatment of patients with idiopathic hypercalciuria (IHC) and low bone mineral density (BMD) has to be clarified, and there are no data available about combination therapy of bisphosphonates with thiazide diuretics in the management of such condition. In order to evaluate the effect of alendronate (ALN) alone or in combination with indapamid (IND) on BMD and 24-hour calciuria (CaU), we randomised postmenopausal women, with IHC (CaU > 4 mg/kg/die) and low BMD [T-score < -2.0 in one of three sites (spine, femoral neck, FN, total hip,)], into 3 groups of treatment: group A, IND 2.5 mg daily; group B, ALN 70mg once-weekly (OW); C, ALN 70 mg OW + IND 2,5 mg daily. Throughout the study, all subjects received daily calcium supplements to maintain a daily intake of 1,000 mg. The percentage change of BMD at lumbar spine (LS) and proximal femur, and the variation of 24-hours CaU from baseline at 1-year were considered to be the primary outcomes. At this time 32 subjects (7 in group A, 13 in group B and 12 in group C) completed 1 year of therapy. After 12 months CaU values significantly decreased from baseline in all groups (A, 210±90 vs 347±57, p=.005) (B, 284vs 398, p=.008) (C, 192vs 378, p<.001), with a higher reduction in group C. The mean percentage decrease of 24-hours CaU in group C was significantly different compared to group B (-49% vs -25%, p=.009), while no significant difference was found between group C and B (-49% vs -39% p = .29). BMD did not significantly changed from baseline after 1 year of treatment with IND (A;LS: +1.3; FN:+1.6; total hip:-0.07), while it showed a significant increase from baseline in group B (LS:+6.7, p<.001; FN: +5,4, p=.07; total hip: +2.86±2,3, p=.002). Group C showed a significant increase of BMD at all site (LS:+9.7, p<.001; FN: +6,19, p=.002; total hip: +4,25), that was higher compared to group B even if not significant (LS, p=.13 C vs B; FN, p=.83 C vs B; total hip, p=.33 C vs B). These results show a benefit on BMD and CaU of BPs therapy in IHC associated with osteoporosis. The combination treatment with ALN and IND demonstrated a reduction in 24-hours calciuria significantly different compared to that of ALN or IND alone and an increase in BMD superior to that observed with ALN alone.

IPERCALCIURIA IDIOPATICA ASSOCIATA A OSTEOPOROSI: EFFETTO DELL'ALENDRONATO IN MONOTERAPIA O ASSOCIATO A INDAPAMIDE SULLA DENSITÀ MINERALE OSSEA E SULL'ESCREZIONE URINARIA DI CALCIO. RISULTATI PRELIMINARI A 1 ANNO

Andrea Giusti¹, Antonella Barone¹, Giulio Pioli², Vincenzo Siccardi³, Ernesto Palummeri¹, Giuseppe Girasole³, Gerolamo Bianchi³

¹ Dipartimento di Gerontologia e Scienze Motorie, E.O. Ospedali Galliera, Genova

² Divisione di Geriatria, ASMN Reggio Emilia

³ U.O. Reumatologia, Ospedale "La Colletta", Arenzano, Genova

Il trattamento della perdita ossea nelle donne con ipercalciuria idiopatica (IHC) non è noto, scarse sono le informazioni sull'efficacia dei bisfosfonati e non esistono dati riguardo una terapia di associazione di questi farmaci con tiazidici. Abbiamo pertanto randomizzato donne con IHC [(calciuria delle 24 ore (CaU): > 4 mg/kg/die)] e ridotta massa ossea [T score <-2.0 in una delle tre sedi (vertebre,collo e totale femore)] in 3 gruppi: gruppo A, indapamide (Ind) 2,5 mg/die; gruppo B, alendronato (Al) 70 mg/sett; gruppo C, Al, 70 mg/sett. + Ind, 2,5 mg/ die. In tutti i soggetti è stato normalizzato l'apporto di calcio fino a 1000 mg/die. Come outcome dello studio sono stati considerati i valori densitometrici a livello della colonna lombare e del femore prossimale e le variazioni della CaU dopo 1 anno. Al momento attuale hanno completato 1 anno di trattamento 32 soggetti (7 in A, 13 in B e 12 in C). In tutti i gruppi, dopo 1 anno, i valori della CaU si sono ridotti significativamente rispetto a quelli basali (A: 210 vs 347 p=0.005) (B: 284 vs 398 p=0.008) (C: 192 vs 378, p=0.00), con una riduzione percentuale della CaU nel gruppo C, significativamente superiore a quella ottenuta nel gruppo B (-49% vs -25%, p=0.009) e maggiore rispetto a quella del gruppo A con differenze non significative (-49% vs -39% p=0.29). Non si sono osservate modificazioni percentuali significative della BMD dopo un anno di terapia con Ind in tutti i siti scheletrici esaminati (gruppo A: L2-L4: +1.3; collo femorale: +1.6; femore totale: -0.07) mentre nel gruppo B si è avuto un aumento della densità ossea in tutti i siti (B: L2-L4: +6.7, p=0.00; collo femorale: +5,4, p=0.07; femore totale: +2.86, p=0.002). Il gruppo trattato con Al e Ind ha mostrato un significativo incremento percentuale della BMD in tutti i siti (C:L2-L4: +9.7, p=0.00; collo femorale: 6,19, p=0.002; femore totale: 4,25),superiore a quello ottenuto nel gruppo B, anche se per ogni sito esaminato tale aumento non è risultato significativamente diverso fra i 2 gruppi (L2-L4:+9.7 vs +6.7, p=0.13; collo femore: +6,19 vs +5,4, p=0.83; femore totale: +4,25 vs: +2.86, p=0,33). Questi dati confermano il beneficio della terapia con BPs nella IHC associata ad OP, sia sulla BMD che sulla CaU. L'associazione di Al con Ind determina una riduzione della CaU superiore a quella ottenuta con i farmaci in monoterapia ed comporta aumenti di BMD superiori a quelli ottenuti con il solo BP.

EFFECTS OF NERIDRONATE IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS

Ombretta Viapiana, Luca Idolazzi, Livia Rizzardi, Irma Lippolis, Donatella Bianchini, Davide Gatti, Maurizio Rossini, Silvano Adami

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

Osteopenia and osteoporosis are frequent in patients with ankylosing spondylitis. Anti-TNF α agents are efficient on disease activity of ankylosing spondylitis. The effect of anti-TNF α on bone density is not clear. Adverse events (infections primarily) and costs sometimes contraindicate this therapy. Bisphosphonates have evidence of efficacy on ankylosing spondylitis but further studies are necessary. In this study we compare the effect of neridronate (amino-bisphosphonate) and of infliximab (anti-TNF α agent) on bone density, pain and activity disease in ankylosing spondylitis patients.

Population: 42 patients (30 males and 12 females) affected by ankylosing spondylitis and active disease (BathAS Disease Activity Index [BASDAI] of > 4 or morning stiffness of > 45 minutes) despite stable non-steroidal anti-inflammatory drug therapy.

Treatment: neridronate 100 mg monthly in 250 cc saline solution or infliximab (5 mg/kg) at baseline, 2 weeks, 4 weeks, 6 weeks and every 6 weeks for 6 months.

Results: no significant difference on vertebral and femoral BMD was observed on patients treated with infliximab. At 6 months BMD was significantly increased in neridronate treated patients by 4,2% at lumbar spine and 3,6% at total hip. VAS of pain, BASDAI and BASFI (functional index) decrease significantly on neridronate and infliximab therapy. Decrease is faster on infliximab treated patients but at month 6 no differences were observed between therapies.

EFFETTI DEL NERIDRONATO IN PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILITE ANCHILOSANTE

Ombretta Viapiana, Luca Idolazzi, Livia Rizzardi, Irma Lippolis, Donatella Bianchini, Davide Gatti, Maurizio Rossini, Silvano Adami

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

L'osteopenia e l'osteoporosi sono di frequente riscontro nel paziente affetto da spondilite anchilosante. I farmaci anti-TNF α sono efficaci nella terapia della spondilite anchilosante. Non altrettanto chiari sono gli effetti di questi farmaci sulla densità minerale. Possibili effetti collaterali (soprattutto infezioni) ed i costi controindicano talvolta l'uso di questa terapia. I bisfosfonati hanno alcune evidenze di efficacia nella spondilite anchilosante, ma sono necessari ulteriori studi.

In questo studio abbiamo comparato l'effetto del neridronato (un amino-bisfosfonato) a quello dell'infliximab (un farmaco anti-TNF) sulla densità minerale ossea, sul dolore e sull'attività di malattia in pazienti affetti da spondilite anchilosante.

Casistica: 42 pazienti (30 maschi e 12 femmine) affette da spondilite anchilosante in fase attiva (BathAS Disease Activity Index [BASDAI] superiore a 4 o rigidità mattutina superiore ai 45 minuti) nonostante un trattamento cronico con farmaci anti-infiammatori non steroidei.

Trattamento: neridronato 100 mg al mese in 250 cc di soluzione fisiologica o infliximab (5 mg/kg) al tempo 0, 2, 4, 6 settimane e poi ogni 6 settimane per 6 mesi.

Risultati: non abbiamo osservato differenze significative nella BMD femorale e vertebrale nei pazienti trattati con infliximab. A 6 mesi la BMD era invece significativamente aumentata nei pazienti in trattamento con neridronato del 4,2% a livello lombare e del 3,6% a livello del femore totale. La VAS del dolore, il BASDAI ed il BASFI (un indice funzionale) sono calati significativamente con entrambi i trattamenti. La riduzione è stata più rapida nei pazienti in infliximab, ma a 6 mesi non abbiamo osservato differenze significative tra i trattamenti.

OSTEOPOROTIC VERTEBRAL COMPRESSION FRACTURES: CONSERVATIVE OR SURGICAL TREATMENT?

Balloon kyphoplasty vs conservative medical management. Health care and social cost analysis

Giuseppe Lippi¹, Giancarlo Guizzardi², Cesare Pandolfo², Antonietta Amedei³, Gemma Marcucci³, Maria Luisa Brandi³

¹ A.S. of Florence (Italy)

² Neuroradiology, "Careggi" Hospital, University of Florence (Italy)

³ Department of Medicine, "Careggi" Hospital, University of Florence (Italy)

Balloon Kyphoplasty (BKP) is an innovative minimally invasive procedure effectively used for the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures (VCF). Although the clinical efficacy of BKP is clearly demonstrated in the literature, a full comparison of the costs related with this procedure vs CMM has not been conducted yet. With this project we want to evaluate the overall one year costs of the VCF treatment pathway for two different patient groups: the first treated with Conventional Medical Management (CMM), the second treated with Balloon Kyphoplasty (BKP).

Methods: BKP: the sample included all the relevant cases (n=29) treated from April 2005 to March 2006 in the neurosurgery department of AUO Careggi (Florence); CMM: all the patients treated at osteoporosis ambulatory of the same hospital during the same period (n=30 relevant cases). Activity Based Costing Analysis was performed to assess in-hospital costs. Questionnaires and interviews were used to assess outpatient health care and social costs, sustained during the first year after VCF.

Results: Average length of disability: CMM 158 days, BKP 38 days ($p<0,001$). Persistence of pain: 100% CMM, 28% BKP ($p<0,0001$). Average costs for the two treatment pathways:

- at one year: CMM 6.976 € (381 hospital phase e 6.596 out of hospital phase), BKP 6.878 € (5.386 + 1.482). In the subgroup of hospitalized CMM patients the in-hospital costs increase with 1.945 €.
- at three years: CMM 17.542 €, BKP € 7.635 ($p<0,05$).

Comments: Balloon Kyphoplasty is confirmed as an effective treatment in reducing pain and length of disability in patients with osteoporotic vertebral compression fractures. Although hospital related costs are higher for BKP, the overall one year costs are similar for both treatments. Outpatient health care and social costs result higher in the CMM group. At three years, BKP is strongly cost saving compared to CMM. Better patients' outcomes and lower costs show Balloon Kyphoplasty as the best choice for the treatment of osteoporotic vertebral compression fractures.

OPERARE O NON OPERARE LE FRATTURE VERTEBRALI OSTEOPOROTICHE?

Cifoplastica con palloncino vs trattamento conservativo. Analisi dei costi sanitari e non sanitari

Giuseppe Lippi¹, Giancarlo Guizzardi², Cesare Pandolfo², Antonietta Amedei³, Gemma Marcucci³, Maria Luisa Brandi³

¹ A.S. di Firenze

² Neuroradiologia, Ospedale "Careggi", Università degli Studi di Firenze

³ Dipartimento di Medicina, Ospedale "Careggi", Università degli Studi di Firenze

La Cifoplastica con Palloncino (BKP) è una procedura mini-invasiva innovativa utilizzata per il trattamento delle fratture vertebrali osteoporotiche (VCF), ma non solo. Benché ampiamente documentata in letteratura l'efficacia clinica della BKP, non sono mai stati confrontati i costi di questa procedura rispetto al trattamento conservativo CMM. Con questo lavoro ci proponiamo di valutare i costi dell'intero percorso di cura del primo anno successivo alla VCF per due gruppi di pazienti: uno trattato con la terapia medica conservativa (CMM), l'altro con Cifoplastica con Palloncino (BKP).

Metodologia: BKP: il campione è costituito da tutti i casi validi operati nel periodo aprile 2005 – marzo 2006 presso la neurochirurgia della AUO di Careggi (Firenze) (n. = 29); CMM: tutti i pazienti pervenuti all'ambulatorio osteoporotici della stessa AUO nello stesso periodo (30 casi validi). Per determinare i costi della fase ospedaliera abbiamo utilizzato una metodologia di Activity-Based Costing. Per la fase territoriale abbiamo utilizzato questionari ed interviste per individuare i costi sanitari e non sanitari sostenuti dopo la frattura.

Risultati: Durata media della disabilità: CMM 158 giorni, BKP 38 giorni ($p<0,001$). Persistenza del dolore: 100% CMM, 28% BKP ($p<0,0001$). I costi medi per i due percorsi sono:

- ad un anno: CMM 6.976 € (381 fase ospedaliera e 6.596 fase territoriale), BKP 6.878 € (5.386 + 1.482); per i soli pazienti che vengono ospedalizzati i costi CMM ospedalieri aumentano a 1.945 €;
- a tre anni dalla frattura: CMM 17.542 €, BKP 7.635 € ($p<0,05$).

Commento: La cifoplastica con palloncino si conferma un trattamento che riduce il dolore tardivo e diminuisce la lunghezza della disabilità nei pazienti con fratture vertebrali osteoporotiche. Benché i costi della fase ospedaliera siano superiori per la BKP, in realtà i costi complessivi ad un anno dalla frattura sono sovrapponibili per i due trattamenti, con costi sociali e sanitari territoriali superiori per il CMM. A tre anni dalla frattura la BKP risulta ampiamente più economica del CMM. Il miglior outcome e il minor costo complessivo rende la cifoplastica con palloncino la miglior scelta attuale tra le opzioni disponibili per il trattamento delle fratture vertebrali osteoporotiche.

RISK OF LOW BONE MASS IN CHILDREN AFFECTED BY INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (IBD)

Carlina V. Albanese, Massimiliano Paganelli, Fortunata Civitelli, Salvatore Cucchiara, Roberto Passariello

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

Purpose of this study was to evaluate BMD and its determinants in paediatric patients with IBD. We included 25 patients, 16 with Crohn's disease (CD) and 9 with ulcerative colitis (UC). L1-L4 BMD was measured by DXA. Z-scores were obtained by comparison with age- and sex- matched normal values. Multiple regression analysis was used to evaluate association between BMD and potential risk factors. The mean z-score (calculated on chronological age) was -1.77 ± 0.69 (-1.71 ± 0.66 for CD, -1.88 ± 0.77 for UC). Low BMD (z-score ≤ -1) was found in 84% of patients, while a very low BMD (z-score ≤ -2) was found in 36%. The prevalence of low and very low BMD matched on bone age were 55% (53.9% for CD, 62.5% for UC) and 5% (0% for CD, 12.5% for UC) respectively. Significant correlation was found between low BMD and low body mass index ($r=0.54$, $p=0.02$), low body weight ($r=0.64$, $p<0.01$) and short stature ($r=0.48$, $p=0.03$). A longer disease duration ($r=0.48$, $p=0.03$) and a low calcium intake ($r=0.42$, $p=0.03$) also correlated with low BMD. Higher lifetime cumulative dose of corticosteroids expressed in mean dose of prednisolone (mg) for each day, from diagnosis to enrolment, correlated with low BMD $r=-0.4$, $p=0.04$. High interleukin-6 (IL-6) levels in peripheral blood samples was predictive of a low BMD ($r=-0.38$). No correlation was found between BMD and age at diagnosis, disease activity (PCDAI and Powell-Tuck score), family history for osteoporosis, pubertal stage, TNF- α levels. Major determinants of BMD in IBD patients were nutritional status, disease duration and cumulative steroid use. Low BMD has a high prevalence in paediatric patients with IBD, but it has to be assessed using bone age instead of chronological age to avoid overestimation. IBD patients should be evaluated for BMD and a correct interpretation of DXA results is important for identifying children at a real risk for osteoporosis.

RISCHIO DI RIDUZIONE DELLA MASSA OSSEA IN BAMBINI AFFETTI DA MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE (IBD)

Carlina V. Albanese, Massimiliano Paganelli, Fortunata Civitelli, Salvatore Cucchiara, Roberto Passariello

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

Scopo dello studio è stato quello di valutare la BMD e le sue variazioni nei bambini affetti da IBD. Abbiamo incluso 25 pazienti, 16 affetti da malattia di Crohn (CD) e 9 da rettocolite ulcerosa (UC). La BMD lombare L1-L4 è stata misurata con la DXA. Lo Z-score è stato ottenuto con il confronto dei valori normali distinti per sesso ed età. L'analisi della regressione multipla è stata utilizzata per valutare l'associazione tra la BMD ed i potenziali fattori di rischio. Lo z-score medio (calcolato con l'età cronologica) è stato di -1.77 ± 0.69 (-1.71 ± 0.66 per CD e di -1.88 ± 0.77 per UC). Una bassa BMD (Z-score ≤ -1) è stata riscontrata nell'84% dei pazienti, mentre una BMD molto bassa (Z-score ≤ -2 SD) nel 36%. La prevalenza della bassa e molto bassa BMD confrontata con l'età ossea, è stata rispettivamente del 55% (53.9% per CD e del 62.5% per UC) e del 5% (0% per CD e del 12.5% per UC). Una significativa correlazione è stata trovata tra bassa BMD e basso indice di massa corporea ($r=0.54$, $p=0.02$), basso peso corporeo ($r=0.64$, $p<0.01$) e bassa statura ($r=0.48$, $p=0.03$). Inoltre, sono risultate correlate con una bassa BMD, una lunga durata della malattia ($r=0.48$, $p=0.03$) e una scarsa introduzione di calcio ($r=0.42$, $p=0.03$). Correlava con la bassa BMD un'alta dose cumulativa di corticosteroidi, espressa come dose media giornaliera di prednisolone (mg), dalla diagnosi all'arruolamento ($r=-0.4$, $p=0.04$). Un alto livello di interleuchina-6 (IL-6) nel campione di sangue periferico, è stato predittivo per una bassa BMD ($r=-0.38$). Nessuna correlazione è stata trovata tra BMD ed età alla diagnosi, indice di attività della malattia (PCDAI e Powell-Tuck score), storia familiare per osteoporosi, stadio puberale e livelli di TNF- α . I maggiori determinanti della BMD nei pazienti IBD sono stati: stato nutrizionale, durata della malattia e dose cumulativa di steroidi. Una bassa BMD ha un'elevata prevalenza nei pazienti pediatrici affetti da IBD, ma è necessario diagnosticarla usando l'età ossea invece che l'età cronologica per evitare sovrastime. La BMD dovrebbe essere valutata nei pazienti con IBD ed una corretta interpretazione dei risultati DXA è importante per identificare i bambini a rischio reale di osteoporosi.

QUS PARAMETERS AND BONE MARKERS IN RETT SYNDROME: A 3 YEAR LONGITUDINAL STUDY

**Carla Caffarelli¹, Stefano Gonnelli¹, Alice Cadirni¹, Loredana Tanzilli¹, Joseph Hayek², Barbara Lucani¹,
Beatrice Franci¹, Ranuccio Nuti¹**

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

² Paediatrics Neuropsychiatry Unit, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena (Italy)

Rett Syndrome, an X-linked neurodevelopmental disorder primarily affecting girls, is frequently characterized by osteopenia with a consequent increased risk of fragility fractures.

This study aimed to evaluate the usefulness of Quantitative Ultrasonography (QUS) at phalanges in the assessment and in the monitoring of bone status in Rett patients. We studied 109 Rett girls (mean age 10.1±6.1 yrs) and 101 age-matched controls. Serum calcium (Ca), bone alkaline phosphatase (B-ALP), parathyroid hormone (PTH), 25-hydroxyvitamin D (25OHD) and QUS parameters at phalanges by Bone Profiler-IGEA (amplitude dependent speed of sound: AD-SoS and bone transmission time: BTT) were measured in both Rett patients and controls.

At baseline both QUS parameters and 25OHD levels were significantly lower in Rett patients than in controls. Serum 25OHD was inversely correlated with serum PTH and BTT Z-score. Moreover BTT Z-score was significantly lower ($p<0.05$) in the girls with a 25OHD serum levels < 9 ng/ml. Multiple regression analysis showed that BTT at baseline was significantly influenced by 25OHD levels.

The design of the study was to carry out a twelve monthly evaluation of QUS and biochemical parameters for 3-years. 82 Rett patients completed the 36 month longitudinal study. During the study period in the patients, who at baseline were non ambulatory, BTT and AD-SoS markedly decreased; in contrast, mild changes of the QUS parameters were observed in patients with severe or mild-moderate ambulatory impairment. Multiple regression analysis showed that the values of AD-SoS Z-score at the end of the study period was significantly influenced by the changes in ambulatory performance and the use of anticonvulsant therapy.

In conclusion this study suggests the usefulness of QUS parameters at phalanges, namely AD-SoS and BTT, in the monitoring of bone status in Rett patients. Low levels of 25OHD and ambulatory impairment play a key role in the progressive deterioration of bone status in Rett girls.

PARAMETRI ULTRASONOGRAFICI E MARKERS DEL TURNOVER OSSEO NELLA SINDROME DI RETT: STUDIO LONGITUDINALE A 3 ANNI

**Carla Caffarelli¹, Stefano Gonnelli¹, Alice Cadirni¹, Loredana Tanzilli¹, Joseph Hayek², Barbara Lucani¹,
Beatrice Franci¹, Ranuccio Nuti¹**

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

² U.O. Neuropsichiatria Infantile, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena

La sindrome di Rett (SR) è una grave e rara malattia neurologica dovuta a mutazione o delezione del gene MECP2 sul cromosoma X che colpisce le bambine nei primi anni di vita. Tale patologia è caratterizzata frequentemente dalla presenza di osteopenia con conseguente incremento del rischio di frattura. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'utilità dell'ultrasonografia ossea nel monitoraggio dello stato osseo in pazienti affette da SR.

Abbiamo studiato 109 bambine affette da SR (10.1±6.1 anni) e 101 controlli di pari età. In tutti i soggetti abbiamo valutato il calcio sierico, l'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina, il PTH, la 25OH Vitamina D (25OHD) e i parametri ultrasonografici a livello delle falangi con apparecchio Bone Profiler-IGEA (amplitude dependent speed of sound: AD-SoS, bone transmission time: BTT).

Al basale sia i parametri ultrasonografici che i livelli di 25OHD risultavano ridotti nelle pazienti affette da SR rispetto ai controlli. I livelli di 25OHD sono risultati inversamente correlati col PTH e BTT ($p<0.01$). Inoltre BTT è risultato essere significativamente più basso ($p<0.05$) nelle bambine con 25OHD < 9 ng/ml. La regressione multipla ha mostrato che i valori di BTT risultano significativamente influenzati dai livelli di 25OHD.

Delle 109 pazienti solo 82 bambine hanno completato i 3 anni di studio. Durante tale periodo le pazienti che non erano in grado di camminare autonomamente hanno mostrato una marcata tendenza alla riduzione dei valori di BTT e AD-SoS Z-score; invece le pazienti in grado di deambulare in modo autonomo o con sostegno hanno presentato una minore riduzione di tali valori.

L'analisi di regressione multipla ha evidenziato che le variazioni di AD-SoS sono significativamente influenzate dalla deambulazione e dalla terapia antiepilettica.

In conclusione, i risultati del nostro studio suggeriscono come l'utilizzo dei parametri ultrasonografici alle falangi, AD-SoS e BTT, potrebbero risultare utile nel monitoraggio delle pazienti affette da SR. I livelli di 25OHD e le alterazioni nella deambulazione sembrano giocare un ruolo chiave nel progressivo deterioramento dello stato osseo nelle pazienti affette da SR.

EFFECTS OF BISPHOSPHONATE TREATMENT ON QUS PARAMETERS IN OSTEOGENESIS IMPERFECTA

Luca Idolazzi¹, Davide Gatti¹, Ombretta Viapiana¹, Rosangela Prizzi¹, Joumana Bakri¹, Francesca De Terlizzi², Maurizio Rossini¹, Silvano Adami¹

¹ Rheumatology, Department of Biomedical and Surgical Sciences, University of Verona (Italy)

² Igea, Carpi (Italy)

Thirty-nine patients with Osteogenesis Imperfecta (OI) treated with neridronate were evaluated by QUS. QUS measurement was performed at the phalanges by means of the DBM Sonic Bone Profiler (Igea, Carpi, Italy). None of the patients had received bisphosphonates before. Thirty-one patients received neridronate (2 mg/kg body weight) diluted in 250 ml of saline solution, infused intravenously over 30 minutes every 3 months. The remaining 8 patients commenced neridronate therapy after 12 months of follow-up.

After 1 year of treatment BTT significantly increased in the neridronate group, whilst it remained stable in the controls. AD-SoS increased (not significantly) in neridronate group whilst it slightly decreased in untreated patients. During the following 4 years of neridronate treatment BTT continued to increase, while the increases in the AD-SoS values became significant only in the last 2 years. In the neridronate treated patients BTT and AD-SoS Z-score values increased significantly from baseline values of $-1,31 \pm 1,27$ SD and $-1,86 \pm 2,07$ SD to $-0,10 \pm 1,85$ SD and $-0,91 \pm 1,32$ respectively at the last observation.

In conclusion neridronate treatment improves QUS parameters in children and adolescents affected by OI.

EFFETTI DEL TRATTAMENTO CON BISFOSFONATI SUI PARAMETRI QUS NELL'OSTEOGENESIS IMPERFECTA

Luca Idolazzi¹, Davide Gatti¹, Ombretta Viapiana¹, Rosangela Prizzi¹, Joumana Bakri¹, Francesca De Terlizzi², Maurizio Rossini¹, Silvano Adami¹

¹ Reumatologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Verona

² Igea, Carpi

Sono stati valutati mediante QUS trentanove pazienti affetti da Osteogenesis Imperfecta (OI) trattati con neridronato. La valutazione osteosonografica è stata condotta mediante DBM Sonic Bone Profiler (Igea, Carpi). Nessuno dei pazienti aveva ricevuto precedenti trattamenti con bisfosfonati. Trentun pazienti hanno ricevuto ogni tre mesi un trattamento con neridronato (2 mg/kg peso corporeo) diluiti in 250 ml di soluzione salina infusi endovena in 30 minuti. I rimanenti 8 pazienti hanno iniziato il trattamento con neridronato dopo 12 mesi di follow up.

Dopo 1 anno di trattamento il BTT è aumentato in maniera significativa nel gruppo in trattamento con neridronato, mentre è rimasto stabile nei controlli. L'AD-SoS è aumentato (in maniera non significativa) nel gruppo in neridronato, mentre è leggermente calato nei pazienti non trattati.

Durante i successivi 4 anni di trattamento con neridronato il BTT ha continuato ad aumentare, mentre l'aumento dei valori di AD-SoS è diventato significativo solamente negli ultimi 2 anni. Nei pazienti trattati con neridronato i valori di BTT e AD-SoS Z-score sono migliorati significativamente rispetto ai basali (da $-1,31 \pm 1,27$ DS e $-1,86 \pm 2,07$ DS a $-0,10 \pm 1,85$ DS e $-0,91 \pm 1,32$ DS nell'ultima valutazione, rispettivamente).

In conclusione il trattamento con neridronato migliora i parametri QUS nei bambini e negli adolescenti affetti da OI.

OSTEOPOROSIS, OLIGODONTIA AND INCIDENT ADVERSE OUTCOMES IN THE ELDERLY

Estella Musacchio¹, Egle Perissinotto², Pierluigi Binotto², Maria Chiara Corti³, Maria Rosa Orlando¹, Giovannella Baggio⁴, Sabina Zambon¹, Enzo Manzato¹, Gaetano Crepaldi¹, Leonardo Sartori¹

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

² Department of Igiene Ambientale e Sanità Pubblica, University of Padua (Italy)

³ ULSS16 Padua (Italy)

⁴ Azienda Ospedaliera, Padua (Italy)

⁵ CNR - Institute of Neurosciences, Padua (Italy)

We have previously reported that, in an aging Italian population of both sexes cross-sectionally evaluated (ProVA Study cohort), oligodontia alone identified a larger proportion of impaired subjects as compared to the presence of osteoporosis alone.

We now further investigated this issue through the data resulting from the longitudinal phase of ProVA consisting of two follow ups at 5 (F5) and 7 (F7) years. The prevalence of edentulism in our population at baseline (F0) was 43.7% (n=3058), 46.2% at F5 (n=2176), and 44.9% at F7 (n=1630), while the prevalence of subjects with 20+ teeth was 15.8%, 13.0% and 13.1% respectively.

Logistic regression analyses with stepwise forward selection were performed in order to estimate the independent contribution of number of teeth, low bone mass and other osteoporosis-related conditions -after adjustment for confounders and including in the model variables hypothesized to be in the causal pathway- at baseline, in predicting physical impairment (PI), mortality, femoral fracture and institutionalization at follow ups. With respect to PI, a low basal T-score was not critical, while edentulism appeared to be an independent risk factor (OR 1.65, CI 95%: 1.19-2.27). A stronger significant association (OR 3.38) was found considering separately edentulous subjects that did not wear prosthesis.

Interestingly, analysis at F7, which was in general consistent with that F5, revealed an effect of low vitamin D levels (OR 3.69) not present at F5. With respect to mortality, low T-score and vitamin D levels had OR 1.38 and 1.99 respectively, while for low functional remaining teeth, OR was 1.45. Incident femoral fractures were associated with low T-score (OR 2.35) and previous femoral fracture (OR 3.39), but not with the number of teeth. Institutionalization was associated with previous falls (OR 2.85). Our data support the hypothesis that, in the elderly, oral status is a more reliable tool than osteoporosis in predicting impaired physical activity and mortality. Oral condition assessment could then have a role in the daily clinical practice for the identification of subjects at risk.

OSTEOPOROSI E OLIGODONZIA QUALI PREDITTORI DI EVENTI AVVERSI NELL'ANZIANO

Estella Musacchio¹, Egle Perissinotto², Pierluigi Binotto², Maria Chiara Corti³, Maria Rosa Orlando¹, Giovannella Baggio⁴, Sabina Zambon¹, Enzo Manzato¹, Gaetano Crepaldi¹, Leonardo Sartori¹

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

² Dipartimento di Igiene Ambientale e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Padova

³ ULSS 16, Padova

⁴ Azienda Ospedaliera, Padova

⁵ CNR - Istituto di Neuroscienze, Padova

Abbiamo precedentemente riferito che, in una popolazione anziana valutata in uno studio trasversale (Pro.V.A.), la condizione di oligodontia era in grado di identificare una maggiore percentuale di soggetti fragili rispetto all'osteoporosi.

Abbiamo approfondito lo studio analizzando i dati della fase longitudinale del Pro.V.A, costituita da due *follow up* a 5 (F5) e 7 (F7) anni. La prevalenza di edentulia, che nello studio trasversale (F0) era 43.7% (n=3058), risultava essere 46.2% a F5 (n=2176) e 44.9% a F7 (n=1630), mentre la prevalenza di soggetti con 20+ denti, che era 15.8% a F0, passava a 13.0% e 13.1% a F5 ed F7.

È stata effettuata una analisi di regressione logistica multipla (*stepwise forward*) per stimare il contributo indipendente di numero di denti, bassa massa ossea e altre condizioni associabili ad osteoporosi a F0 nella predizione di disabilità fisica, mortalità, frattura di femore ed istituzionalizzazione al follow up, aggiustando per fattori confondenti e includendo nel modello variabili ipotizzate nella genesi del fenomeno.

Per quanto attiene la disabilità fisica, un basso *T-score* basale non era critico, mentre l'edentulia era un fattore di rischio indipendente (OR 1.65, IC 95%: 1.19-2.27). Una associazione maggiore (OR 3.38) era presente considerando separatamente i soggetti edentuli non portatori di protesi.

È interessante come l'analisi a F7 evidenziasse l'importanza di bassi livelli di vit D (OR 3.69) non rilevabile a F5. Per quanto riguarda la mortalità, bassi *T-score* e livelli di vit D avevano OR di 1.38 e 1.99 rispettivamente, mentre per un basso numero di denti funzionali l'OR era di 1.45. Fratture femorali incidenti erano associate con basso *T-score* (OR 2.35) e pregressa frattura di femore (OR 3.39), ma non con il numero di denti. L'istituzionalizzazione era associata con le cadute a F0 (OR 2.85).

I nostri dati suggeriscono che, nell'anziano, lo stato dentale rappresenti uno strumento più affidabile dell'osteoporosi nel predire la disabilità fisica e la mortalità. Pertanto, la valutazione dello stato dentale può essere utile nella comune pratica clinica per l'identificazione dei soggetti a rischio di disabilità.

BISPHOSPHONATES-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW (BRONJ): CLINICAL ASPECTS, PREVENTING MEASURES AND TREATMENT STRATEGIES

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

Department of Odontostomatology, Odontostomatologic Surgery Medical School, University of Florence (Italy)

Objectives. Bisphosphonates (BPs) are an important therapeutical drug in multiple myeloma and in bone cancer metastasis. BPs are generally well tolerated and associated with minimal side-effect. Since 2003, jaw's osteonecrosis (ONJ) has been described as a potential side-effect of last generation BPs containing nitrogen (zoledronate, pamidronate, alendronate). The purposes of this study are to describe BRONJ clinical aspects and to describe possible preventing measures and treatment strategies of BRONJ. **Methods.** The Authors retrospectively analyzed 19 patients affected by malignant cancer in endovenous treatment with BPs. In 14 patients the used biphosfonate was zoledronate, in 1 patient pamidronate and in 4 patients both drug were administrated. The mean interval administration was 12 months (minimum 5 months, maximum 36). A previous tooth extraction was reported in 10 (5,26%) patients, and ONJ occurred spontaneously in 3 (15,7%). Other range-conditions were: traumatic injuries, root canal treatment, implant treatment, and minor surgery. Histological findings were similar to the those of osteomyelitis but uninvolved bone showed inalterated lamellar structure and totally empty osteocytic lacunes. 10 (52,6%) patients received non-surgical treatment only, 7 (36,8%) patients underwent minor surgical procedures (decortication-sequestrectomy) and 2 (10,5%) patients underwent partial maxillectomy. **Results.** The length of therapy was 5-36 months before osteonecrosis was observed; in 15 patients BRONJ involved the mandible, in 2 the maxilla and in 2 both jaws. The trigger factors were tooth extractions, inadequate removable total denture, basic and advanced surgery, root canal treatment. Ten patients received non-surgical treatment, 7 patients minor surgical procedures and 2 patients a partial maxillectomy. Healing was achieved in all maxillary localization, and in one mandibular localization with partial maxillectomy. The patients that received surgical treatment with bone curettage, sequestrectomy, antibiotic therapy and using 0.12% chlorohexidine antiseptic mouth rinse showed partial and/or temporary improvement of the lesions. **Conclusions.** Prevention is the best important phase in the management of this pathology. Risk factors are the type of bisphosphonate and the length of exposure, while dental surgical procedures are trigger factors. Conservative treatment seems to be the best way to control BRONJ, but bone resection and soft tissue closure have to be performed when the lesion is refractory to conservative approach.

BRONJ: ASPETTI CLINICI, PREVENZIONE E STRATEGIE DI TRATTAMENTO

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

Dipartimento di Odontostomatologia, Scuola di Specializzazione in Chirurgia Odontostomatologica, Università degli Studi di Firenze

Obiettivi. I bisfosfonati sono un'importante classe di farmaci utilizzati nel trattamento del mieloma multiplo e nelle metastasi ossee. I BPs sono generalmente bene tollerati e con minimi effetti collaterali. Dal 2003 l'osteonecrosi dei mascellari è stata descritta come potenziale effetto collaterale dei bifosfonati di ultima generazione contenenti azoto (zoledronato, pamidronato, alendronato). Lo scopo di questo studio è quello di descrivere gli aspetti clinici dell'osteonecrosi dei mascellari bisfosfonati-indotta (BRONJ) e di descrivere eventuali misure preventive e protocolli di trattamento. **Metodi.** Gli autori hanno retrospettivamente analizzato 19 pazienti con tumori maligni ed in trattamento con bifosfonati per via endovenosa. In 14 pazienti il tipo di farmaco usato era lo zoledronato, in un paziente il pamidronato e in 4 pazienti erano stati somministrati entrambi i farmaci. L'intervallo medio di somministrazione era di 12 mesi (minimo 5 mesi - massimo 36). In 10 (52,6%) pazienti era stata descritta una pregressa estrazione, mentre in 3 pazienti (15,7%) l'osteonecrosi dei mascellari si era sviluppata spontaneamente. Altri fattori scatenanti erano: danni traumatici, trattamenti canalari, posizionamento di impianti ed atti di chirurgia minore. **Risultati.** Il periodo di somministrazione prima dell'instaurarsi dell'osteonecrosi variava da 5 a 36 mesi; in 15 pazienti l'area di osteonecrosi coinvolgeva la mandibola, in 2 pazienti il mascellare e in altri 2 sia il mascellare che mandibolare. I fattori scatenanti sono rappresentati da: estrazioni dentali, protesi totali incongrue, procedure chirurgiche di base ed avanzate, trattamenti canalari. 10 pazienti non ricevettero alcun trattamento chirurgico, 7 furono sottoposti a procedure chirurgiche minori e 2 a maxillectomia parziale. I pazienti sottoposti a intervento chirurgico con curettage osseo, sequestrectomia, terapia antibiotica e sciacqui con collutorio alle 0,12% di clorexidina mostrarono un parziale e/o temporaneo miglioramento delle lesioni. **Conclusioni.** La prevenzione rappresenta la fase più importante nel trattamento di questa patologia. I fattori di rischio sono rappresentati dal tipo di bifosfonato e dal periodo di assunzione dei farmaci, mentre le procedure chirurgiche dentali rappresentano i fattori scatenanti. Il trattamento conservativo sembra essere il miglior trattamento per controllare l'osteonecrosi, ma quando la lesione si mostra refrattaria ad un approccio conservativo la resezione ossea con chiusura dei tessuti molli diviene il trattamento di scelta.

OSTEONECROSIS OF THE JAWS ASSOCIATED WITH BISPHOSPHONATES: 50 CLINICAL CASES

Francesco Saverio De Ponte¹, Enrico Nastro Siniscalchi², Sebastiano Ferlito³, Luciano Catalfamo⁴,
Fabio Romano⁵, Giacomo Oteri⁶

¹ Director, Chair of Maxillo-Facial Surgery Medical School, University of Messina (Italy)

² Maxillo-Facial Surgery, University of Messina (Italy)

³ "Vittorio Emanuele" Hospital, Catania (Italy)

⁴ Plastic Surgery Medical School, University of Messina (Italy)

⁵ Maxillo-Facial Surgery Medical School, University of Messina (Italy)

⁶ Odontostomatology Department, University of Messina (Italy)

Osteonecrosis of the jaws (ONJ or BRONJ) is an unremitting adverse outcome associated with bisphosphonate therapy, primarily intravenous administered, in patients with bone metastases from solid tumors, multiple myeloma or marked osteoporosis. A cohort of fifty patients affected by osteonecrosis associated with bisphosphonates. In each case a strict control of the bone infection was performed by the use of antimicrobial therapy and local disinfection of the lesions. In selected serious cases, conservative sequestrectomy and/or hyperbaric oxygen therapy were added to the basic treatment protocol. ONJ occurred after a tooth extraction procedure in most cases. Interruption of bisphosphonates therapy has not helped reverse the presence of osteonecrosis. Conservative surgical debridement of the involved site, seemed to determine a temporary benefit of clinical conditions, without a substantial improvement of underlying bone pathology. Hyperbaric oxygen therapy, which has proven efficacious in other forms of osteonecrosis, didn't gain similar results. Antibiotic therapy was useful to control swelling and exudate production but ineffective on preventing progression of the exposed bone. Efficacious pain management was obtained by administration of pregabalin and paracetamol in patients with VAS scores ranging from 5 to 10. To date, prevention of bone infection represents the only reasonable therapeutic approach to management of acclaimed ONJ. When possible, invasive oral surgical procedures must to be performed before the beginning of i.v. bisphosphonates therapy. Surgical debridement should be done only after failure of medical therapy and must, even possible, consider the radiological limits of the necrosis.

OSTEONECROSI DEI MASCELLARI DA BISFOSFONATI: CASISTICA DI 50 PAZIENTI

Francesco Saverio De Ponte¹, Enrico Nastro Siniscalchi², Sebastiano Ferlito³, Luciano Catalfamo⁴,
Fabio Romano⁵, Giacomo Oteri⁶

¹ Direttore Scuola di Specializzazione Chirurgica Maxillo-Facciale, Università degli Studi di Messina

² Chirurgia Maxillo-Facciale, Università degli Studi di Messina

³ Azienda Ospedaliera "Vittorio Emanuele", Catania

⁴ Scuola di Specializzazione in Chirurgia Plastica, Università degli Studi di Messina

⁵ Scuola di Specializzazione in Chirurgia Maxillo-Facciale, Università degli Studi di Messina

⁶ Dipartimento di Odontostomatologia, Università degli Studi di Messina

L'osteonecrosi dei mascellari (ONJ o BRONJ) è un evento avverso associato alla terapia con bisfosfonati, somministrati principalmente per via endovenosa, nei pazienti con metastasi ossee di tumori solidi, mieloma multiplo o osteoporosi avanzata. È stato valutato un gruppo di cinquanta pazienti affetti da osteonecrosi da bisfosfonati per determinare il tipo, il dosaggio e la durata della terapia cui erano stati sottoposti. In ciascun caso un controllo serrato dell'infezione ossea è stato ottenuto utilizzando terapia antibiotica e disinfezione locale delle lesioni. In alcuni casi gravi, una sequestrectomia conservativa e/o terapia con ossigeno iperbarico sono state aggiunte al protocollo di trattamento base. Nella maggior parte dei pazienti l'osteonecrosi si presenta in seguito ad un'estrazione dentaria. L'interruzione della terapia con bisfosfonati non determina una regressione dell'osteonecrosi. Il trattamento chirurgico conservativo del sito di necrosi sembra determinare un beneficio temporaneo della condizione clinica, senza un sostanziale miglioramento della patologia ossea. La terapia con ossigeno iperbarico, che si è dimostrata efficace in altre forme di osteonecrosi, non ha dato risultati simili. La terapia antibiotica si è rivelata utile nel controllo dell'evoluzione e della produzione di essudato ma inefficace nel prevenire la progressione dell'esposizione ossea. Un efficace controllo del dolore si è ottenuto somministrando pregabalina o paracetamolo in pazienti con VAS score compreso tra 5 e 10. Ad oggi, la prevenzione rappresenta il solo approccio terapeutico ragionevole per la gestione dell'ONJ. Le procedure di chirurgia orale invasiva dovrebbero essere attuate prima dell'inizio della terapia endovenosa con bisfosfonati. Il curettage chirurgico può risultare utile in casi adeguatamente selezionati e dovrebbe, ove possibile, considerare i limiti radiologici della necrosi.

BISPHOSPHONATES PER OS-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAWS: EMERGING COMPLICATION IN THE MANAGEMENT OF OSTEOPOROSIS AND SKELETAL DISEASES

Delay in diagnosis and natural history of a clinical case

Giuseppina Campisi¹, Fabiana De Nicola², Antonio Carroccio³, Anna Musciotto¹, Antonio Lo Casto⁴, Nicola Mauceri¹, Giovam Battista Rini²

¹ Department of Stomatological Sciences, University of Palermo (Italy)

² Department of Clinical Medicine and Emerging Pathologies, University of Palermo (Italy)

³ Division of Medicine, Hospital of Sciacca (Italy)

⁴ DIBIMEL Department, University of Palermo (Italy)

Osteonecrosis of the jaws (ONJ) represents one of the most important emerging complications of BP treatment, mainly by i.v. regimen (e.g. pamidronate or zoledronate), at long or medium term, for malignancy-associated hypercalcemia and prevention of bone fractures in patients with metastatic bone disease (breast or bladder cancer) or multiple myeloma. Recently, literature (1) has focused the occurrence, not so rare, also in patients taking BP *per os* (e.g. Alendronate, Risendronate) for the therapy of osteoporosis and skeletal diseases; at the same time, also the Italian Agency for the Drug (AIFA) has taken into account the issue by means of the Note (9 November 2006) in order to make the specifications of medicine with BP *per os* be detailed as well. Here, it has been described a clinical case of ONJ in a female patient of 84 years under BP *per os* (i.e. alendronate for about 10 years) to treat her osteoporosis. The scientific interest for this clinical case is with respect to the natural history (no specific *ad hoc* treatment for ONJ - until some months ago) up to its spontaneous outcome. Patient complained 4 years ago, after a tooth extraction, about a skin fistula with whitish-yellow pus, sustained by an actinomycotic infection (microbiologically diagnosed), pharmacologically treated; this lesion was to be retrospectively considered like a osteomyelitic process first step of ONJ. After, X-ray of jaws and computed tomography (e.g. dental scan) were done, a progressive osteomyelitic and osteonecrotic not self-limited process was revealed, complicated also by the onset of a second submandibular skin fistula, diffuse and intense pain, a lower jaw fracture, phlegmon of left cervico-facial spaces. Thus, ONM staging (Stage III - by Ruggiero et al., 2) and respective *ad hoc* treatment (by Campisi et al., 3) have been adequately performed. In conclusion, the natural history and outcome of ONJ by BP *per os* has got the same peculiarities as that by i.v. regimen BP, with anamnesis principally positive for tooth extraction during BP treatment and an osteomyelitic process at the beginning of the event; ONM early diagnosis and adequate therapy are basically warranted.

OSTEONECROSI DEI MASCELLARI DA BISFOSFONATI PER OS: PATOLOGIA EMERGENTE NEL MANAGEMENT DI OSTEOPOROSI E MALATTIE DELLO SCHELETRO.

Ritardo diagnostico ed evoluzione di un caso clinico

Giuseppina Campisi¹, Fabiana De Nicola², Antonio Carroccio³, Anna Musciotto¹, Antonio Lo Casto⁴, Nicola Mauceri¹, Giovam Battista Rini²

¹ Dipartimento di Scienze Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo

² Dipartimento di Medicina Clinica e Patologie Emergenti, Università degli Studi di Palermo

³ Reparto di Medicina, Ospedale di Sciacca

⁴ Dipartimento DIBIMEL, Università degli Studi di Palermo

L'osteonecrosi dei mascellari (ONM) rappresenta una emergente complicanza, a medio-lungo termine, descritta originariamente solo a carico dei pazienti oncologici (ad esempio, con mieloma multiplo, metastasi ossee da carcinoma mammario o prostatico) trattati con bifosfonati (BP) per via parenterale (ad esempio, pamidronato o zoledronato). Di recente, la letteratura (1) ha attenzionato e riportato l'evenienza di ONM anche in pazienti in trattamento con BF orali (ad esempio, alendronato, risendronato) per la cura e/o prevenzione dell'osteoporosi; pari attenzione è stata posta in Italia dalla Nota AIFA del 9 novembre 2006 (Obbligo di modifica degli stampati delle specialità medicinali contenenti bisfosfonati). Qui si descrive un caso clinico di ONM in una paziente di anni 84 sottoposta, per la terapia dell'osteoporosi, a trattamento farmacologico con BP *per os* (ad esempio, alendronato da circa 10 aa). L'interesse scientifico del caso è relativo all'evoluzione clinica della lesione osteonecrotica, lasciata in storia naturale (in assenza - fino a qualche mese fa - di trattamenti *ad hoc*). La paziente riferisce, in seguito ad una estrazione dentaria, la comparsa circa 4 aa prima di una fistola cutanea drenante pus, associata a infezione actinomicotica, microbiologicamente accertata e farmacologicamente trattata; tale lesione è retrospettivamente assimilabile ad un processo osteomielitico, primo step di ONM. La paziente è stata in seguito sottoposta ad accertamenti radiografici con OPT, TC e RM in cui si è rilevata la progressiva insorgenza di osteomielite ed osteonecrosi, complicate, oltre che dalla comparsa di seconda fistola cutanea sottomandibolare, anche da dolore diffuso, frattura mandibolare e flemmone dei tessuti degli spazi cervicofacciali di sinistra. Si è quindi proceduto a staging delle lesioni (stadio III secondo Ruggiero et al., 2) e trattamento farmacologico topico e sistemico (secondo Campisi et al., 3) per ONM. Si conclude che l'evoluzione naturale e la clinica della ONM da BP *per os* sono sovrapponibili a quelle dell'ONM da BP per via parenterale, con anamnesi principalmente positiva per estrazioni dentarie in corso di terapia con BP e processo osteomielitico prodromico di ONM; e che diagnosi precoce e terapia adeguata di ONM sono oltremodo raccomandabili.

References/Bibliografia

1. Yarom N, et al. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int* 2007.
2. Ruggiero et al. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102:433-441.
3. Campisi G. et al. *Annals of Oncology* 2007;18 (Suppl 6): vi168-vi172.

OSTEOPOROSIS-SKELETAL DISEASES AND ORAL BISPHOSPHONATES: LOW BUT EMERGING RISK OF OSTEONECROSIS OF JAWS. TASK-FORCE (PROMAB) AND PROPOSAL OF RECOMMENDATIONS FOR PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION

Giuseppina Campisi¹, Ilenia Pepe², Lorenzo Lo Muzio³, Anna Musciotto¹, Antonio Lo Casto⁴, Giovam Battista Rini²

¹ Department of Stomatological Sciences, University of Palermo (Italy)

² Department of Clinical Medicine and Emerging Pathologies, University of Palermo (Italy)

³ Department of Surgical Sciences, University of Foggia (Italy)

⁴ DIBIMEL Department, University of Palermo (Italy)

In Italy, the current cases of osteoporosis have been estimated to be 4,5-5 millions (8% of general population); in details, about 30% of women (>50 yrs) suffer with postmenopausal osteoporosis whereas the senile one affects about 60% of elderly population. The expert medical community has worked in agreement with guidelines, drug regimen protocols (mainly based on oral BP – e.g. Alendronate and Risendronate) and Health's Ministry; this latter, by means of a Note (2006/09/11) from the National Agency for Drugs (AIFA) has informed about the risk, although low, of osteonecrosis of jaw (ONJ) also in patients currently or formerly under therapy with oral BP, especially after tooth extraction or dental implant (1). Hence, it has been arisen in the Italian scientific and clinical community the need to create and disseminate information, know-how and protocols among several specialists (i.e. GP, rheumatologists, geriatrics, orthopaedic specialists, psychiatrists, dentists), in order to make primary and secondary prevention, assuming and fitting protocols already existing for BP i.v. (2). In this direction, it has been recently built-up, at the Faculty of Medicine – Un. Palermo, a task-force (named PROMaB – Prevention and Research on ONM by BP) by a multidisciplinary team dealing with these issues. According to PROMaB, patients, before BP treatment, must be informed about the risk of developing ONJ following dentoalveolar surgery (e.g. extractions, dental implant placement, oral surgery) and about the need: i) to maintain a good oral hygiene; ii) to report to all specialists, involved in their health-care, on BP assumption. Their dental management is based on: 1) examination of hard and soft intraoral tissues; 2) x-ray of jaws to evaluate the general oral status; 3) achievement of optimal periodontal and dental health (primary prevention). Patients under treatment, or with history of previous treatment with i.v. and/or oral BP (for this latter duration of therapy >3 years) – in absence of clinical lesions – need to be included in a procedure of secondary prevention for ONJ early diagnosis. Dental management is based on: 1) periodic (4-6 months) thorough examination of hard and soft intraoral tissues; 2) achievement and/or maintenance of optimal periodontal and dental health and 3) of a good oral hygiene; 4) patient education and reassurance about ONJ related to BP treatment.

OSTEOPOROSI-MALATTIE DELLO SCHELETRO E BISFOSFONATI PER OS: RISCHIO LIMITATO MA EMERGENTE DI OSTEONECROSI DEI MASCELLARI. TASK FORCE (PROMAB) E PROPOSTA DI LINEE GUIDA PER LA PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA

Giuseppina Campisi¹, Ilenia Pepe², Lorenzo Lo Muzio³, Anna Musciotto¹, Antonio Lo Casto⁴, Giovam Battista Rini²

¹ Dipartimento di Scienze Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo

² Dipartimento di Medicina Clinica e Patologie Emergenti, Università degli Studi di Palermo

³ Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia

⁴ Dipartimento DIBIMEL, Università degli Studi di Palermo

Si stima che il numero di persone affette da osteoporosi in Italia sia compreso tra i 4,5 e i 5 milioni (circa 8% della popolazione generale); in dettaglio, l'osteoporosi postmenopausale è riscontrabile nel circa 30% delle donne (> 50 aa) e l'osteoporosi senile può addirittura interessare fino al 60% della popolazione anziana generale. La comunità medica di competenza ha recepito le linee guida, i protocolli terapeutici (essenzialmente a base di Bifosfonati BP *per os* – e.g. alendronato e risendronato) e le note ministeriali su tale patologia; allo stesso tempo, la nota AIFA del 9/11/2006 (G.U. n. 267 del 16 Nov 2006; Art. 1; Alleg. I; Sez. 4.4 e Sez. 4.8) ci avverte sul rischio, sebbene basso, di osteonecrosi dei mascellari (ONM) in pazienti che assumono o hanno assunto BP anche *per os*, soprattutto in seguito ad interventi odontoiatrici quali estrazione dentaria o impianto (1). È quindi emergente nella comunità scientifica e clinica italiana la necessità di creare informazione e protocolli interdisciplinari tra gli specialisti di competenza (i.e. internisti, geriatri, ginecologi, ortopedici, fisiatristi ed odontoiatri), adeguatamente mutuando i protocolli preventivo/terapeutico già stilati per i pazienti in cura con BP i.v. per i pazienti in trattamento con BP *per os* (2). In quest'ottica, è stata costituita con sede presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Palermo, una task force (gruppo PROMaB – Prevenzione e Ricerca sull'Osteonecrosi dei Mascellari da BP). I pazienti, prima dell'inizio della terapia con BP vengono informati sulla necessità di una buona igiene orale, sull'importanza di comunicare a medici e/o odontoiatri di assumere o aver assunto BP, e sul rischio di ONM nel caso di estrazioni dentarie o interventi di chirurgia orale successivi all'inizio della terapia (prevenzione primaria); si prevede una visita odontostomatologica previo esame radiologico standard delle arcate dentarie (OPT), eventuale bonifica ed istruzioni di igiene orale. I pazienti con assunzione in corso o progressiva di BP (i.v. o *per os* > 3 anni) ed in assenza di segni clinici e radiologici di ONM, vengono inseriti in un percorso di diagnosi precoce di ONM (prevenzione secondaria). Ogni 4-6 mesi, vengono rivalutate la compliance all'igiene orale e lo stato dei tessuti orali duri e molli, rafforzata l'igiene orale domiciliare e, ove necessario, indicati trattamenti conservativi.

References/Bibliografia

1. Yarom N, et al. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int* 2007.
2. Campisi G. et al. *Annals of Oncology* 2007;18 (Suppl 6): vi168-vi172.

CIRCULATING OSTEOPROTEGERIN AND SOLUBLE RANK LIGAND IN SYSTEMIC SCLEROSIS: RELATIONSHIPS TO VASCULAR DAMAGE AND BONE MINERAL DENSITY AND TURNOVER

Andrea Dovio, Valeria Data, Renato Carignola, Massimo Ventura, Rosetta Vitetta, Adriana Severino, Laura Saba, Alberto Angeli

Internal Medicine I, Department of Clinical and Biological Sciences, University of Turin (Italy)

Objectives: Microvascular damage is an early pathogenetic event in systemic sclerosis (SSc). RANK ligand (RANKL)/RANK/Osteoprotegerin (OPG) system is involved in vascular biology. The aim of this study was to assess OPG and sRANKL serum levels in SSc patients and healthy controls.

Subjects and methods: 42 SSc patients (median age 56, range 35-73 years) and 42 healthy subjects matched for age, sex and menopausal status were recruited. Serum OPG, sRANKL and soluble vascular cell adhesion molecule (sVCAM), as a marker of endothelial activation/injury, were measured. Bone turnover markers and bone mineral density were assessed in SSc patients.

Results: OPG was similar in the two groups, while sRANKL and sRANKL/OPG ratio were marginally higher in patients ($P=0.07$ and $P=0.05$, respectively). sVCAM was markedly higher in patients ($P<0.001$). OPG was significantly higher in those with limited vs. diffuse disease ($P<0.01$), and in those with anti-centromere vs. anti-nucleolar/ScI-70 antibodies ($P<0.01$). OPG levels positively correlated with age in both patients (Spearman $R=0.44$, $P<0.01$) and controls (Spearman $R=0.42$, $P<0.01$), while sRANKL levels negatively correlated with age only in healthy subjects (Spearman $R=-0.32$, $P=0.04$). In patients, sRANKL negatively correlated with densitometric parameters. No correlation was found between sRANKL and OPG, on the one hand, and sVCAM and bone turnover markers, on the other one.

Conclusion: We show a dissociation between the marker of endothelial activation/injury sVCAM and the alleged marker of vascular damage OPG in SSc patients. Higher sRANKL levels and sRANKL/OPG ratio in SSc seem to relate to low bone mass. Further investigations are required to elucidate the significance of OPG as a marker of worse prognosis.

LIVELLI SIERICI DI OSTEOPROTEGERINA E RANK LIGANDO SOLUBILE NELLA SCLEROSI SISTEMICA: CORRELAZIONI CON DANNO VASCOLARE E METABOLISMO OSSEO

Andrea Dovio, Valeria Data, Renato Carignola, Massimo Ventura, Rosetta Vitetta, Adriana Severino, Laura Saba, Alberto Angeli

Medicina Interna I, Dipartimento Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino

Introduzione: Nella patogenesi della sclerosi sistemica (SSc) il danno dell'endotelio rappresenta un evento precoce. Oltre alle alterazioni del microcircolo la malattia è caratterizzata anche dal coinvolgimento macrovascolare. La triade citochinica RANKL/RANK/OPG (osteoprotegerina) è stata studiata anche nella biologia vascolare. RANKL stimola la produzione di chemochine e fattori di crescita da parte delle cellule endoteliali e promuove il fenotipo osteogenico nelle cellule muscolari lisce vascolari. OPG, oltre a impedire il legame RANKL-RANK, inibisce l'apoptosi delle cellule endoteliali. I livelli sierici di OPG sono aumentati nei pazienti con aterosclerosi.

Scopo dello studio: 1. valutare i livelli sierici di OPG e sRANKL nei pazienti affetti da SSc; 2. verificare se OPG e sRANKL correlano con un noto marcatore di attivazione/disfunzione endoteliale (il *vascular cell adhesion molecule* solubile, sVCAM) e con i marcatori del metabolismo osseo.

Popolazione e metodi: 42 pazienti con SSc (età mediana 56, range 35-73 anni) e 42 soggetti sani appaiati per età, sesso e stato menopausale. I livelli sierici di OPG, sRANKL e sVCAM sono stati misurati mediante ELISA. Nei pazienti sono stati valutati i marcatori di metabolismo osseo e la densità minerale ossea.

Risultati: Non è stata osservata una differenza significativa nei livelli di OPG. Nei pazienti sono risultati più elevati i livelli di sRANKL, il rapporto sRANKL/OPG e i livelli di sVCAM ($P=0.07$, $P=0.05$, e $P<0.001$). Nei pazienti maschi, OPG era significativamente più bassa rispetto sia alle pazienti femmine ($P=0.02$), sia ai controlli maschi ($P=0.03$). I livelli di OPG erano più bassi nei pazienti con SSc diffusa rispetto alla forma limitata ($P<0.01$), ed in quelli con anticorpi anti-nucleolari/anti-topoisomerasi I rispetto a quelli con anticorpi anticentromero ($P<0.01$). OPG correlava positivamente con l'età nei pazienti (Spearman $R=0.44$, $P<0.01$) e nei controlli (Spearman $R=0.42$, $P<0.01$), mentre sRANKL correlava negativamente con l'età solo nei controlli (Spearman $R=-0.32$, $P=0.04$). Nei pazienti sRANKL era inversamente correlato con i parametri densitometrici. Non si è osservata nessuna correlazione tra sRANKL e OPG, da un lato, e sVCAM e i marcatori del metabolismo osseo, dall'altro.

Conclusioni: I nostri dati mostrano una discrepanza tra sVCAM ed OPG. È possibile che sVCAM rifletta il danno sia macro- sia microvascolare, mentre l'OPG correlerebbe solo con la patologia macrovascolare. L'analisi dei sottogruppi di pazienti con prognosi peggiore suggerisce che ridotte concentrazioni di OPG riflettano una maggiore gravità di malattia. Livelli più alti di sRANKL e del rapporto sRANKL/OPG nei pazienti sclerodermici sembrano correlati alla ridotta massa ossea. Ulteriori studi sono necessari per chiarire il ruolo dell'OPG come marcatore prognostico negativo.

INCREASED RISK OF MORPHOMETRIC VERTEBRAL FRACTURE IN PREMENOPAUSAL WOMEN WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Giuseppe Viccica¹, Edda Vignali¹, Daniele Diacinti², Romano Del Fiacco², Luisella Cianferotti¹, Filomena Cetani¹, Elena Ambrogini¹, Chiara Banti¹, Silvia Chiavistelli¹, Tamara Giacomelli¹, Aldo Pinchera¹, Claudio Marcocci¹

¹ Department of Endocrine-Metabolic Diseases, University of Pisa (Italy)

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

Primary hyperparathyroidism (PHPT) is a well known cause of bone loss and an increased risk of fracture has been shown in post-menopausal women. Few data are available of the risk of fracture in premenopausal patients. To shed light on this issue, we evaluated 47 consecutive premenopausal Caucasian women with PHPT, referred to our outpatient clinic for management advice. Patients underwent a standard clinical and biochemical evaluation. No patient had a history of clinical fracture. Bone mineral density (BMD) was measured at lumbar spine (L1-L4) (L-BMD) and femoral neck (FN-BMD). Bone ultrasound parameters were also measured in patients using the IGEA DBM Sonic. Vertebral fracture assessment (VFA) was made by using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Lateral DXA images were evaluated by a trained operator, using the standard semi-automatic system supplied by the manufacturer. Vertebral morphometric fractures were defined using the semiquantitative Genant's method and classified as mild (20-25%), moderate (25-40%) or severe (>40%). The control group consisted of 94 premenopausal women matched for age. No difference was found between patients and controls in age and height. Patients had higher body weight (65.8±12.9 vs. 59.0±9.0; p=0.0001) and body mass index (25.2±4.7 vs. 22.6±3.6; p=0.0001) than controls. BMD at any site was significantly lower in patients than controls (p<0.0001 at lumbar spine and femoral neck). The vertebral fracture rate was higher in patients (9/47; 19.1%) than controls (0/94; 0%;) (p<0.0001) with a relative risk (RR) of 18.0 (CI = 2.4-137.9; p<0.01). All but one patient had one fracture (99%), one patient two fractures. All the fractures were scored as mild. There were no significant differences in biochemical, BMD values and ultrasonographic bone parameters between fractured and unfractured patients. No difference of fracture rate was found in patients classified as non osteoporotic vs. osteoporotic [6/30 (66.7%) vs. 3/8; (33.3%); p=0.119]. In conclusion an increased rate of morphometric vertebral fractures was observed in premenopausal women with PHPT compared to control. We suggest that an evaluation of vertebral fracture should be included in the workout of premenopausal women with PHPT.

AUMENTO DEL RISCHIO DI FRATTURE VERTEBRALI MORFOMETRICHE IN DONNE IN PREMENOPAUSA AFFETTE DA IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

Giuseppe Viccica¹, Edda Vignali¹, Daniele Diacinti², Romano Del Fiacco², Luisella Cianferotti¹, Filomena Cetani¹, Elena Ambrogini¹, Chiara Banti¹, Silvia Chiavistelli¹, Tamara Giacomelli¹, Aldo Pinchera¹, Claudio Marcocci¹

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

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

L'iperparatiroidismo primitivo (PHPT) è una causa nota di perdita di massa ossea ed un aumentato rischio di frattura è stato riportato nelle pazienti in post-menopausa. I dati relativi al rischio di frattura nelle pazienti in pre-menopausa sono pochi. Per indagare tale aspetto, abbiamo valutato consecutivamente 47 donne caucasiche in pre-menopausa affette da PHPT, giunte alla nostra osservazione per valutazione della malattia. Tutte le pazienti sono state sottoposte ad una valutazione clinica e biochimica. All'anamnesi, nessuna delle pazienti presentava una storia di fratture cliniche. La densità minerale ossea (BMD) è stata misurata a livello lombare (L1-L4) (L-BMD) e del collo femorale (FN-BMD). Nel gruppo delle pazienti è stata inoltre eseguita la misurazione dei parametri ultrasonografici a livello falangeo con metodica IGEA DBM Sonic. La valutazione delle fratture vertebrali (VFA) è stata eseguita tramite metodica assorbimetrica a doppio raggio X (DXA). L'immagine laterale DXA della colonna dorso-lombare è stata analizzata da un operatore esperto, usando il metodo semi-automatico fornito dal programma. Il metodo semi-quantitativo di Genant è stato utilizzato per stabilire la presenza o assenza di fratture vertebrali e per la classificazione in lievi (20-25%), medie (25-40%) o gravi (>40%). Il gruppo di controllo era costituito da 94 donne in premenopausa di età sovrapponibile. Non c'era nessuna differenza in età ed altezza tra il gruppo delle pazienti e quello di controllo. Le pazienti avevano un peso corporeo (65.8±12.9 vs. 59.0±9.0; p=0.0001) e l'indice di massa corporea (25.2±4.7 vs. 22.6±3.6; p=0.0001) maggiore rispetto ai controlli. La BMD misurata a tutti i siti era significativamente più bassa nelle pazienti rispetto ai controlli (p<0.0001 a livello lombare e del collo femorale). La frequenza di fratture vertebrali era significativamente più alta nelle pazienti (9/47; 19.1%) rispetto ai controlli (0/94; 0%;) con p<0.0001 e un rischio relativo (RR) di 18.0 (CI = 2.4-137.9; p<0.01). Tutti ad eccezione di una paziente presentavano una sola frattura vertebrale (99%), e solo una paziente ne presentava due. Tutte le fratture erano di grado lieve. Non è stata osservata nessuna differenza nei parametri biochimici, densitometrici ed ultrasonografici falangei tra pazienti fratturate e non fratturate. Inoltre, nessuna differenza della frequenza di fratture vertebrali è stata osservata nelle pazienti suddivise in non-osteoporotiche ed osteoporotiche [6/30 (66.7%) vs. 3/8; (33.3%); p=0.119]. In conclusione, è stato osservato un aumento del rischio di fratture vertebrali morfometriche nelle donne in premenopausa affette da PHPT, rispetto ai controlli. Pertanto suggeriamo che lo studio del paziente affetto da PHPT dovrebbe includere anche una valutazione della presenza di fratture vertebrali.

QUICK INTRAOPERATIVE PARATHYROID HORMONE ASSAY IN SURGICAL MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Edda Vignali¹, Giuseppe Viccica¹, Silvia Chiavistelli¹, Elena Ambrogini¹, Filomena Cetani¹, Luisella Cianferotti¹, Chiara Banti¹, Antonietta Picone¹, Paolo Miccoli², Aldo Pinchera¹, Claudio Marcocci¹

¹ Department of Endocrine-Metabolic Diseases, University of Pisa (Italy)

² Department of Surgery, University of Pisa (Italy)

We report our experience on the use of the quick PTH assay (QPTH) in a large series of unselected patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) submitted to parathyroid surgery. The study group included 549 cases. In all cases serum calcium was measured the day after surgery and weekly afterwards for 3-4 weeks. Plasma samples were obtained before skin incision, during manipulation of the suspected adenoma and 5 and 10 min after removal of the abnormal parathyroid tissue. PTH was measured using a modified two-site immunochemiluminescent assay (ILMA) with a turnaround time from blood collection to availability of the assay result of 10 min. The operative success was defined by a decrease of PTH greater than 50% of the highest pre-excision value. The follow-up ranged from 6 months to 9 years (mean 21 ± 17.6 months; range 6-108 months). A >50% decrease of PTH compared to the highest pre-excision value occurred in 537/549 cases during the surgical procedure. In 521/537 the fall was observed after the excision of the first suspected parathyroid adenoma (group A); in the remaining 16 patients PTH values remained substantially unchanged (group B). In this group, frozen sections showed: abnormal parathyroid tissue in 13 cases, thymic tissue in 2, lymph node in 2, thyroid nodule in one. The surgical procedure continued and a further suspected pathological lump was visualized and removed, with a decrease of PTH >50%. The final pathological examination confirmed the removal of abnormal parathyroid tissue in all 12 patients: 10 double adenoma and 2 parathyroid hyperplasia. At follow-up, serum calcium normalized in 505 cases of group A and in all cases of group B, and remained elevated in 16 cases of group A (false positive). A decrease of PTH <50% was observed in the remaining 12/549 cases: 5, despite the removal of abnormal parathyroid tissue (group C), and 7 with negative neck exploration (group D). At follow-up, serum calcium remained elevated in one case of group C and in all cases of group D, and normalized in 4 cases of group C (false negative). In summary, the sensitivity, efficiency and predictive values were 99.2%, 96.3% and 97.0% respectively. In conclusion, the intraoperative QPTH measurement represents a useful tool to assist the surgeon during parathyroidectomy and it indicates whether all hyperfunctioning parathyroid tissue has been removed.

DOSAGGIO RAPIDO INTRAOPERATORIO DEL PARATORMONE NELLA GESTIONE CHIRURGICA DEL PAZIENTE CON IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

Edda Vignali¹, Giuseppe Viccica¹, Silvia Chiavistelli¹, Elena Ambrogini¹, Filomena Cetani¹, Luisella Cianferotti¹, Chiara Banti¹, Antonietta Picone¹, Paolo Miccoli², Aldo Pinchera¹, Claudio Marcocci¹

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

² Dipartimento di Chirurgia, Università degli Studi di Pisa

Riportiamo la nostra esperienza sull'uso del dosaggio intraoperatorio del PTH (QPTH) in un'ampia casistica di pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo sottoposti ad intervento chirurgico di paratiroidectomia. Il gruppo di studio comprendeva 549 casi. In tutti i pazienti la calcemia è stata misurata il giorno successivo all'intervento chirurgico ed una volta la settimana per le 3-4 settimane successive all'intervento. I campioni di plasma sono stati ottenuti prima dell'incisione chirurgica sul collo, durante la manipolazione del sospetto adenoma della paratiroide e 5 e 10 minuti dopo la rimozione del sospetto tessuto paratiroideo patologico. Il dosaggio del PTH è stato eseguito con un metodo in chemiluminescenza (ILMA), impiegando il tempo complessivo di 10 minuti dal prelievo di sangue alla lettura del risultato. Il successo operatorio è stato definito come il decremento dei valori di PTH dopo l'exeresi del sospetto adenoma, maggiore del 50%, rispetto al valore di PTH più elevato prima dell'escissione. Il follow-up era compreso tra 6 mesi e 9 anni (media 21 ± 17.6 mesi; intervallo compreso tra 6 e 108 mesi). Durante l'intervento chirurgico, un decremento del valore del PTH maggiore del 50%, dopo l'exeresi del sospetto adenoma, è stato osservato in 537/549 casi. In 521/537 casi, la riduzione dei valori di PTH veniva osservata dopo l'escissione del primo sospetto adenoma delle paratiroidi (gruppo A); nei rimanenti 16 pazienti, il valore del PTH rimaneva sostanzialmente invariato (gruppo B). In questo gruppo, l'esame estemporaneo al congelatore deponeva per: tessuto paratiroideo patologico in 13 casi, tessuto timico in 2, tessuto linfonodale in 2, un nodulo tiroideo in 1. Pertanto, l'intervento chirurgico continuava ed altro tessuto paratiroideo patologico veniva visualizzato e, conseguentemente, asportato. L'esame istologico definitivo confermava la rimozione del tessuto paratiroideo patologico in tutti i casi: 10 casi di doppio adenoma, e 2 di iperplasia diffusa. Durante il follow-up, la calcemia si normalizzava in 505 casi del gruppo A e in tutti i casi del gruppo B, mentre rimaneva elevata in 16 casi del gruppo A (falsi positivi). Una riduzione del PTH minore del 50% si osservava nei rimanenti 12/549 casi: 5, nonostante la rimozione di tessuto paratiroideo patologico (gruppo C), e 7 cervicotomie bianche (gruppo D). Durante il follow-up, la calcemia rimaneva elevata in un caso del gruppo C ed in tutti i casi del gruppo D, e si normalizzava in 4 casi del gruppo C (falsi negativi). Riassumendo, la sensibilità, l'efficienza e il valore predittivo erano rispettivamente del 99.2%, 96.3% e del 97%. In conclusione, il QPTH rappresenta un utile strumento per il chirurgo durante la paratiroidectomia ed indica se tutto il tessuto paratiroideo iperfunzionante è stato rimosso.

ERYTHROPOIETIN: A NOVEL D.A.B.A.?

Nancy Morabito¹, Agostino Gaudio¹, Simona Pergolizzi², Maria Fernanda Taviano³, Antonino Lasco¹, Ilaria Macrì¹, Antonino Catalano¹, Marco Atteritano¹, Elisa Corrente¹, Giancarlo Crisafulli⁴, Nicola Frisina¹, Enza Maria Galati³

¹ Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Messina (Italy)

² Department of Food and Environment Sciences, University of Messina (Italy)

³ Pharmaco-Biological Department, School of Pharmacy, University of Messina (Italy)

⁴ Department of Biochemical, Physiological and Nutritional Sciences, School of Medicine, University of Messina (Italy)

Erythropoietin (EPO) is characterized by an elevated pleiotropism and in addition to regulates the production of erythrocytes, promotes cellular regeneration and angiogenesis in various other tissues. Recently Holstein et al. found EPO receptors also at level of bone callus showing implication of EPO in repairing process of fracture in rat. In the light of these observations, EPO could have a role in bone remodelling, but until now data in literature are poor and contrasting. Aim of our study was to evaluate the effect of EPO administration on bone density and structure in rat and moreover the influence on bone turnover markers. For this experiment we used 24 Sprague Dawley (Harlan, Italia) female rats (age: 8 weeks). Animals were divided in 4 groups: the 1st group: rats not ovariectomized (OVX) treated for 3 weeks only with saline (0,1 ml/rat sc); the 2nd group: OVX rats treated for 3 weeks only with saline (0,1 ml/rat, sc); the 3rd group: OVX rats treated for 3 weeks with rHuEPO (Globuren 1000 IU/ml, administered after dilution every day subcutaneously at dosage of 50 UI/rat); the 4th group: not OVX rats treated for 3 weeks with rHuEPO (at the same dosage). After 3 weeks of treatment animals were sacrificed and their femura were collected and observed at electronic microscopy. Samples of urine and plasma were collected the day before the end of study to evaluate B-ALP e D-PYR. All rats treated with EPO showed an increase in B-ALP and a decrease in D-PYR levels. At the histomorphometric exam, OVX rats treated with saline only presented a thinness of bone trabeculae, whereas this process was prevented by EPO administration. Moreover not OVX rats in active treatment showed an increment of trabecular number and thickness. Our study puts in evidence a double action, anabolic and antiresorpting, of EPO on bone tissue of rat, with an increment of bone mass. This hormone would be surprisingly able to protect bone tissue of rat from increase resorption due to ovariectomy and to preserve bone microarchitecture. In conclusion our results would underline further pleiotropism of this hormone and for the first time an effect on bone turnover and mass.

ERITROPOIETINA: UN NUOVO D.A.B.A.?

Nancy Morabito¹, Agostino Gaudio¹, Simona Pergolizzi², Maria Fernanda Taviano³, Antonino Lasco¹, Ilaria Macrì¹, Antonino Catalano¹, Marco Atteritano¹, Elisa Corrente¹, Giancarlo Crisafulli⁴, Nicola Frisina¹, Enza Maria Galati³

¹ Dipartimento di Medicina Interna, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Messina

² Dipartimento di Scienze dell'Alimentazione e dell'Ambiente, Università degli Studi di Messina

³ Dipartimento Farmaco-Biologico, Facoltà di Farmacia, Università degli Studi di Messina

⁴ Dipartimento di Scienze Biochimiche, Fisiologiche e della Nutrizione, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Messina

L'Eritropoietina (EPO) è caratterizzata da un elevato pleiotropismo ed oltre a regolare la produzione di globuli rossi promuove la rigenerazione cellulare e l'angiogenesi in numerosi altri tessuti. Recentemente Holstein et al, ha individuato recettori per l'EPO anche a livello del callo osseo dimostrando il coinvolgimento dell'EPO nel processo di riparazione della frattura nel ratto. Alla luce di tali osservazioni, l'EPO potrebbe avere un ruolo nel rimodellamento osseo, ma a tutt'oggi i dati in letteratura sono scarsi e contrastanti. Obiettivo del nostro studio era valutare l'effetto della somministrazione di EPO sulla densità e la struttura ossea del ratto ed inoltre l'influenza sui markers ematourinari del turnover osseo. Per la sperimentazione sono stati utilizzati 24 ratti Sprague Dawley (Harlan, Italia) femmine di 8 settimane di età. Gli animali sono stati suddivisi in quattro gruppi di sei ratti ciascuno: il 1° gruppo: ratti non ovariectomizzati (OVX) trattati per tre settimane con il solo veicolo (0,1 ml/ratto, s.c.); il 2° gruppo: ratti OVX trattati per tre settimane con il solo veicolo (0,1 ml/ratto, s.c.); il 3° gruppo: ratti OVX trattati per tre settimane con rHuEPO (Globuren preparazione iniettabile 1000 UI/0,5 ml, opportunamente diluita in soluzione fisiologica sterile, somministrata una volta al giorno per via sottocutanea alla dose di 50 UI/ratto); il 4° gruppo: ratti non OVX trattati per tre settimane con rHuEPO (stesso dosaggio). Dopo 3 settimane di trattamento gli animali sono stati sacrificati mediante anestesia eterea e da ciascun animale sono stati prelevati i femori e osservati al microscopio elettronico. Campioni di urine e siero sono stati prelevati il giorno prima della fine dello studio per determinare: B-ALP e D-PYR. Tutti i ratti trattati con EPO mostravano un incremento della B-ALP e un decremento della D-PYR rispetto a quelli non trattati. All'esame istomorfometrico nei ratti OVX trattati con solo veicolo si osservava un assottigliamento delle trabecole ossee, mentre tale processo era prevenuto dalla somministrazione di EPO. Inoltre i ratti non OVX in trattamento attivo presentavano un incremento del numero e dello spessore trasecolare. Il nostro studio ha evidenziato una doppia azione anabolica ed antiassorbitiva dell'EPO sul tessuto osseo del ratto, con incremento della massa ossea. Questo ormone sembrerebbe, sorprendentemente, capace di proteggere il tessuto osseo del ratto dall'eccessivo riassorbimento causato dall'ovariectomia e di preservare la microarchitettura ossea. In conclusione i nostri risultati sottolineerebbero ulteriormente il pleiotropismo di questo ormone e per la prima volta un effetto sul turnover e sulla massa ossea.

TNF- α AND AGE-RELATED BONE LOSS

Angela Mariani¹, Carmelinda Ruggiero¹, Nicola Palmari¹, Antonio Cherubini¹, Fulvio Lauretani³, Stefania Bandinelli⁴, Luigi Ferrucci², Dario Maggio²

¹ Gerontology and Geriatrics, University of Perugia (Italy)

² Clinical Research Branch, N.I.A., N.I.H., Baltimore, Maryland (USA)

³ Tuscany Health Agency, Tuscany (Italy)

⁴ A.S.F., Geriatric Rehabilitation, Florence (Italy)

Background. Circulating levels of cytokines are associated with specific forms of osteoporosis. The data on the relationship between cytokines and age related bone loss in the two sexes are scanty but relevant, since many of the conditions of advanced ages are associated with high levels of cytokines.

Aim of the study. To investigate the relationship between TNF- α serum levels and cortical (cBMD) and trabecular (tBMD) bone mineral density in advanced age.

Materials and methods. 518 women and 431 men (age 65-102 years), who had undergone PQCT, to determine cBMD and tBMD, and blood drawing to determine serum TNF- α concentrations, were included in the study. Participants affected from bone diseases and with ongoing drugs affecting bone metabolism were excluded. Asymmetric variables were normalized using log-transformation and then back transformed for presentation. Men and women have always been treated separately, except when the aim was to test for interactions sex*covariate. Generalized linear models were used to test the associations between cytokines and bone mineral density parameters. Associations were adjusted for age, BMI, physical activity in the previous year, vitamin D, PHT, kidney function, BPCO, heart failure in both sexes. To identify the change of pQCT parameters and TNF- α with different physical activity, we categorized subjects according to their levels of physical activity, that is sedentary, low to moderate, and moderate to high physical activity.

Results. TNF- α increases with age in men ($p=0.087$), but not in women. In women, cBMD and tBMD are similar across different TNF- α levels. In men, only cBMD is inversely associated with TNF- α ($p<0.05$). In the entire sample, independent of age, sex, BMI, physical activity, 25-OH-D, PTH and CRP serum levels, renal function and comorbidity, TNF- α is inversely associated with cBMD ($p=0.05$), with a significant interaction between physical activity and sex ($p=0.177$). Going from very low to moderate high levels of physical activity, in men cBMD tends to increase across similar levels of TNF- α , while in women cBMD increases and TNF- α decreases.

Conclusions. The relationship between serum TNF- α and BMD is different between sexes and seems to be modulated by physical activity levels.

TNF- α E PERDITA DI MASSA OSSEA IN ETÀ AVANZATA

Angela Mariani¹, Carmelinda Ruggiero¹, Nicola Palmari¹, Antonio Cherubini¹, Fulvio Lauretani³, Stefania Bandinelli⁴, Luigi Ferrucci², Dario Maggio²

¹ Sezione di Gerontologia e Geriatria, Università degli Studi di Perugia

² Clinical Research Branch, N.I.A., N.I.H., Baltimore, Maryland (USA)

³ Agenzia per la Salute, Regione Toscana

⁴ A.S.F., Riabilitazione Geriatrica, Firenze

Background. Le citochine circolanti si associano ad alcune forme di osteoporosi. Le informazioni sui rapporti tra massa ossea e citochine in età avanzata nei due sessi sono poche ma importanti in quanto negli anziani sono presenti condizioni che alterano i livelli di citochine infiammatorie.

Scopo dello studio. Investigare la relazione in età avanzata tra TNF- α e densità minerale ossea corticale (BMDc) e trabecolare (BMDt) nei due sessi.

Materiali e metodi. Nel periodo 1998-2000, 518 donne e 431 uomini (età 65-102 anni) sono stati valutati con tomografia quantitativa computerizzata periferica ottenendo dati sulla BMDc e BMDt. Tutti i soggetti presentavano dati sui livelli serici di TNF- α . Sono stati esclusi soggetti affetti da malattie metaboliche dell'osso ed in terapia con farmaci interferenti con il metabolismo osseo. Le relazioni tra citochine e parametri di BMD sono state valutate nei due sessi mediante analisi multivariata dopo trasformazione logaritmica delle variabili non distribuite normalmente.

Risultati. Il TNF- α aumenta con l'età nel sesso maschile ($p=0.087$), ma non in quello femminile. Nella donna, la BMDc e la BMDt tendono a ridursi all'aumentare del TNF- α , ma non significativamente. Nell'uomo, solo la BMDc si riduce all'aumentare dei livelli di TNF- α ($p<0.05$). La relazione tra TNF- α e BMDc emerge in modo significativo solo dopo aggiustamento per l'effetto, nei due sessi, dell'attività fisica riferita all'ultimo anno (interazione sesso*attività fisica nella relazione tra TNF- α e BMDc: $p=0.0177$). Indipendentemente da età, sesso, attività fisica, interazione sesso*attività fisica, BMI, livelli di 25-OH-D, PTH e PCR, funzionalità renale, comorbilità (scompenso cardiaco, BPCO, diabete), il TNF- α si associa negativamente alla BMDc ($p=0.0543$). Passando dai soggetti sedentari a quelli con livelli di attività fisica lieve-moderata e moderata-alta, negli uomini si osserva un lieve incremento di BMDc a fronte di livelli di TNF- α sostanzialmente uguali, mentre nelle donne si osserva un progressivo aumento di BMDc associato a più bassi livelli di TNF- α .

Conclusioni. La relazione tra TNF- α serico e BMD è tendenzialmente diversa nei due sessi e sembra essere influenzata dall'attività fisica del soggetto.

METHIMAZOLE-INDUCED TRANSIENT HYPOCALCEMIA IN A FEMALE PATIENT WITH HYPERTHYROIDISM

Francesca Sanguin, Valentina Camozzi, Giovanni Luisetto

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

We describe a case of severe hypocalcemia after methimazole treatment for Graves disease, which closely resembles classic hungry bone syndrome.

A 41-year-old woman with a history of dilated cardiomyopathy and Graves disease presented to our Internal Medicine ward with tachyarrhythmia. Laboratory data showed a severe hyperthyroidism. The patient was given beta-blockers, low molecular weight heparin, and methimazole (30 mg/day). One month after the start of treatment she was readmitted to hospital with dyspnea, tachyarrhythmia, and hypotension. Few hours after admission the patient experienced a tetanic crisis. Total serum calcium was 1.83 mmol/L (normal, 2.10-2.55 mmol/L), and ionized calcium was 0.84 mmol/L (normal, 1.19-1.29 mmol/L). The patient had low thyroid hormone levels. Methimazole was stopped and levothyroxine was started at a low dose. In addition, the patient was given IV calcium gluconate (720 mg elemental calcium per day), magnesium sulphate (2 grams per day), and potassium chloride (30 mEq per day), following a complete resolution of tetanic symptoms and normalization of laboratory values.

It is assumed that hypocalcemia was a complication of medical therapy for thyrotoxicosis. Thus far, only a few cases of hypocalcemia after medical treatment of hyperthyroidism have been reported. To the best of our knowledge, this patient is second case of hungry bone syndrome following drug treatment of thyrotoxicosis in the literature. We suggest following serum calcium levels for the first few weeks of methimazole therapy in hyperthyroid patients.

IPOCALCEMIA TRANSITORIA INDOTTA DA METIMAZOLO IN UNA DONNA CON IPERTIROIDISMO

Francesca Sanguin, Valentina Camozzi, Giovanni Luisetto

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

Viene descritto un caso di severa ipocalcemia dopo trattamento con metimazolo per malattia di Basedow, che presenta caratteristiche comuni con la classica sindrome dell'osso affamato.

Una donna di 41 anni con una storia di cardiomiopatia dilatativa e morbo di Basedow è stata ricoverata nel nostro istituto per una grave crisi di tachiaritmia. I dati di laboratorio mostravano un grave ipertiroidismo. La paziente è stata trattata con beta bloccanti, eparina a basso peso molecolare e metimazolo alla dose di 30 mg/die. Dopo che la paziente era stata dimessa, un mese dopo l'inizio del trattamento è stata nuovamente ricoverata in ospedale per dispnea, tachiaritmia e ipotensione. Poche ore dopo l'ingresso la paziente aveva presentato una crisi tetanica. La calcemia totale era 1.83 mmol/L (valori normali 2.10-2.55 mmol/L), la calcemia ionizzata era di 0,84 mmol/L (valori normali 1.19-1.29 mmol/L). I valori degli ormoni tiroidei erano nettamente al di sotto della norma. È stata sospesa la terapia come metimazolo ed iniziato un trattamento sostitutivo con levotiroxina a basse dosi, insieme con supplementazione di calcio (720 mg di calcio elementare al giorno), magnesio solfato e cloruro di potassio. Ne è seguita una rapida e completa risoluzione della tetania e la normalizzazione dei valori di laboratorio. Viene ipotizzato che l'ipocalcemia sia stata una conseguenza della terapia medica per la tireotossicosi. A nostra conoscenza questa paziente rappresenta il secondo caso di sindrome dell'osso affamato a seguito di trattamento medico dell'ipertiroidismo.

PREVALENCE OF SUBCLINICAL HYPERCORTISOLISM IN SUBJECTS SCREENED FOR OSTEOPOROSIS

Iacopo Chiodini^{1,5}, Maria Lucia Mascia^{2,4}, Vincenzo Carnevale³, Silvana Muscarella², Salvatore Minisola⁴, Maura Arosio^{1,5}, Stefano Santini⁶, Giuseppe Guglielmi⁷, Alfredo Scillitani²

¹ Unit of Endocrinology "San Giuseppe-Milanocuoore" Hospital, A.Fa.R. Milan (Italy); ² Unit of Endocrinology, ³ Internal Medicine, ⁶ Clinical Chemistry, and ⁷ Radiology, "Casa Sollievo della Sofferenza"-IRCCS, S. Giovanni Rotondo, Foggia (Italy), ⁴ Department of Clinical Sciences, University of Rome "La Sapienza" (Italy); ⁵ Unit of Endocrinology, Department of Medical Sciences, Fondazione Policlinico-IRCCS, Milan (Italy)

Subclinical hypercortisolism (SH) is a condition of impaired ACTH-cortisol homeostasis without classical signs of cortisol excess. SH has been found to be associated with bone loss and vertebral fractures. Recent data show that subjects with established osteoporosis present a difference in cortisol secretion as compared to healthy subjects. To evaluate the prevalence of SH in osteoporosis, we studied 219 consecutive outpatients (220 females) referring to our outpatient clinics for "Osteoporosis". Individuals with evidence of clinical hypercortisolism, disease or assumption of drugs known to influence bone metabolism were excluded. All subjects underwent: cortisol levels at 08.00 am after 1-mg overnight dexamethasone suppression test (F-Dex), bone mineral density (BMD) by Dual-energy X-ray Absorptiometry at spine and femur, and spinal radiograph. Individuals showing F-Dex > 1.8 µg/dL were admitted to our units. SH was diagnosed in patients with plasma cortisol after 2 days low dose (0.5 mg every 6 hours) dexamethasone suppression test >1.8 µg/dL and with urinary free cortisol > 60.0 µg/24h and/or plasma cortisol at midnight > 7.5 µg/dL; in all subjects serum ACTH were measured. In 147 subjects (131 females) osteoporosis was ascertained (BMD T-score at any site ≤ -2.5 and/or vertebral fractures), while 72 (69 females) were not osteoporotic (BMD T-score ≤ -2.5 and no vertebral fractures). Fifty-six consecutive inpatients not affected by osteoporosis nor diabetes were also screened for SH (control group). Forty-one patients (18.7%) had F-Dex >1.8 µg/dL: 7 declined further investigations and 34 patients were admitted; of these, 27 were found not to have SH and 7 (3.3%) were diagnosed with SH (SH+). No patient in the control group had SH. All SH+ patients had a BMD T-score ≤ -2.5 and vertebral fractures. The prevalence of SH in osteoporotic patients was 4.8% (7/147), while no "non osteoporotic" subject had SH. Multivariable analyses suggested that F-Dex was significantly associated with osteoporosis (OR 3.37, 95% CI 1.78-6.43) and vertebral fractures (OR 1.70, 95% CI 1.04-2.79). Six SH+ patients had ACTH levels < 2.2 pg/mL and computed tomography showed the presence of an adrenal mass; in one SH+ patient, magnetic resonance imaging and additional investigations were consistent with ACTH hypersecretion of pituitary origin. In conclusion, subclinical hypercortisolism is frequent in patients with osteoporosis and pituitary-adrenal activity correlates with the presence of osteoporosis and vertebral fractures.

PREVALENZA DI IPERCORTISOLISMO SUBCLINICO IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A SCREENING PER OSTEOPOROSI

Iacopo Chiodini^{1,5}, Maria Lucia Mascia^{2,4}, Vincenzo Carnevale³, Silvana Muscarella², Salvatore Minisola⁴, Maura Arosio^{1,5}, Stefano Santini⁶, Giuseppe Guglielmi⁷, Alfredo Scillitani²

¹ U.O. Endocrinologia, Ospedale "San Giuseppe-Milanocuoore", A.Fa.R. Milano; ² U.O. di Endocrinologia, ³ Medicina Interna, ⁶ Chimica Clinica e ⁷ Radiologia, "Casa Sollievo della Sofferenza"-IRCCS, S. Giovanni Rotondo (Foggia); ⁴ Dipartimento di Scienze Cliniche, Università di Roma "La Sapienza"; ⁵ U.O. di Endocrinologia e Diabetologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Fondazione Policlinico-IRCCS, Milano

L'ipercortisolismo subclinico (IS) è un'alterazione della funzione dell'asse ipofisi-surrene senza i classici segni di ipercortisolismo. L'IS è stato associato a riduzione della densità minerale ossea (BMD) e ad aumentata prevalenza di fratture vertebrali. Dati recenti suggeriscono che i soggetti con osteoporosi mostrano un incremento della secrezione di cortisolo. Per valutare la prevalenza di IS nell'osteoporosi, abbiamo studiato 219 pazienti (220 femmine) giunti consecutivamente all'ambulatorio di Osteoporosi escludendo quelli con sospetto di ipercortisolismo o con malattie o terapie influenzanti il metabolismo osseo. In tutti i soggetti sono abbiamo valutato: cortisolemia (h 08.00) dopo desametasone (1 mg h 23.00 sera precedente, F-Dex), BMD (colonna e femore) mediante DXA e radiografia rachide dorso-lombare. I soggetti con F-Dex > 1.8 µg/dL sono stati ricoverati. L'IS è stato diagnosticato in presenza di: cortisolemia dopo desametasone 0.5 mg ogni 6 ore per 2 giorni > 1.8 µg/dL e cortisolo libero urine 24h > 60.0 µg/24h e/o cortisolemia alle ore 24.00 > 7.5 µg/dL; in tutti i soggetti sono stati misurati i livelli di ACTH. In 147 pazienti (131 femmine) è stata diagnosticata osteoporosi (BMD lombare o femorale in T-score ≤ -2.5 e/o fratture vertebrali), mentre 72 pazienti (69 femmine) non sono risultati osteoporotici. È stata studiata la presenza di IS anche in 56 pazienti (gruppo di controllo) senza osteoporosi né diabete, ricoverati consecutivamente. Quarantuno soggetti (18.7%) avevano F-Dex >1.8 µg/dL: 7 soggetti hanno rifiutato ulteriori accertamenti, 34 soggetti sono stati ricoverati: tra questi 27 erano IS negativi e 7 IS positivi (3.3%). Nessun soggetto del gruppo di controllo è risultato IS positivo. Tutti i soggetti IS positivi avevano BMD T-score ≤ -2.5 e fratture vertebrali. Tra i pazienti con osteoporosi la prevalenza di IS è risultata del 4.8% (7/147) e nessun soggetto senza osteoporosi è risultato IS positivo. Le analisi multivariate hanno mostrato che F-Dex è risultato associato con l'osteoporosi (OR 3.37, 95% CI 1.78-6.43) e le fratture vertebrali (OR 1.70, 95% CI 1.04-2.79). Sei pazienti con IS con ACTH < 10 pg/mL presentavano alla tomografia computerizzata un espanso surrenalico compatibile con adenoma; in un paziente IS positivo una risonanza magnetica nucleare ed ulteriori indagini hanno mostrato la presenza di adenoma ACTH accertante. In conclusione l'IS è frequente nei soggetti con osteoporosi e l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è correlata alla presenza di osteoporosi e fratture vertebrali.

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PAGET'S DISEASE OF BONE IN A RURAL AREA OF CALABRIA, SOUTHERN ITALY

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

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

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

³ Pediatric Endocrinology, "Gaetano Rummo" Hospital, Benevento (Italy)

It has been estimated that Paget's disease of bone (PDB) affects ~250,000 subjects in Italy and that the disease is clinically more severe in rural areas. While, in particular, an elevated clinical severity has been reported for patients from the Campania region, the true PDB prevalence in southern Italy is unknown. Thus, a radiographic survey was performed to evaluate the PDB prevalence in a rural area of the Calabria region (ASL Cosenza 1), southern Italy.

We examined 1068 consecutive pelvic radiograms performed from 01/01/2002 to 12/31/2006 in patients >40 years of age referred for any reason to the "Spinelli" Hospital, Belvedere Marittimo. In subjects with radiological evidence of pelvic PDB, a 99mTC-MDP bone scan was performed to evaluate the PDB extension.

The PDB prevalence at pelvic X-ray examination was 0.74% (8/1068 subjects; M:F 5:3, mean age 71.6±13.1 yrs). It was observed that PDB was frequently complicated by osteoarthritis, that the right side of the body was more commonly affected and that the birthdates of patients was inversely related to the extension of the disease.

These results indicate a trend to less severe clinical expression of the disease with increasing age and confirm a relatively lower prevalence of PDB in the south compared to northern Italy.

CARATTERISTICHE EPIDEMIOLOGICHE DEL MORBO DI PAGET IN UN'AREA RURALE DELLA REGIONE CALABRIA / SUD ITALIA

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

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

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

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

La prevalenza stimata del morbo di Paget (MP) in Italia è di ~250.000 individui affetti e la malattia sembra manifestarsi con maggiore severità nelle aree rurali del Paese. Nonostante sia stata descritta una maggiore gravità clinica della malattia nei pazienti pagetici di origine campana, al momento non sono disponibili dati riguardanti la reale prevalenza della malattia pagetica nell'Italia Meridionale peninsulare.

Questo studio epidemiologico è stato effettuato per valutare la prevalenza del MP in un'area rurale della regione Calabria (ASL Cosenza 1). Sono state esaminate tutte le 1068 radiografie della pelvi eseguite consecutivamente dal 01/01/2002 al 31/12/2006 nei pazienti di età superiore ai 40 anni ricoverati presso la Casa di Cura "Spinelli" di Belvedere Marittimo (Cs). Nei pazienti con MP localizzato a livello pelvico, è stata successivamente praticata una scintigrafia ossea con 99mTC-MDP per valutare l'estensione della malattia.

La prevalenza radiografica del MP localizzato a livello pelvico è 0.74% (8/1068 individui; M:F 5:3, età media 71.6±13.1 anni). Il MP è frequentemente complicato da osteoartrite, le lesioni ossee sono più frequenti all'emisoma destro ed esiste una relazione inversa tra l'anno di nascita dei pazienti e l'estensione della malattia.

I risultati esposti evidenziano una tendenza ad una riduzione nell'espressione clinica della malattia nel corso degli anni e confermano la riduzione nella prevalenza della malattia procedendo dal Nord al Sud Italia

VARIABLES INFLUENCING CLINICAL ONSET OF PAGET DISEASE OF BONE. STUDY ON 224 CASES

Massimo Varena, Francesca Zucchi, Gabriele De Marco, Luigi Sinigaglia

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

Paget Disease of Bone (PDB) is a potential cause of disability which cannot be symptomatic for a long time before than clinical features, useful for early diagnosis, become evident. PDB can also be an incidental finding in patients who are undergoing biochemical or radiological investigations for other conditions. Aim of this study was to investigate variables able to generate clinical manifestations of the disease allowing a clinical diagnosis. We recruited 224 patients (M/F ratio 1.2/1) with PDB referred to the Osteometabolic Centre of our Hospital in the last 8 years. In 124 patients the diagnosis of PDB was made by specific tests performed because of clinical suspect, whereas in 100 cases it was occasional. Bone or joint pain was the diagnostic symptom in 101 cases (81.4%), fracture in 9 patients (7.2%), bone deformity in 12 patients (9.6%). Occasional diagnosis of PDB was made in 21% of cases based on radiological findings (plain X-ray 16% and bone scan 5%), and in 79% of patients because of elevated levels of serum alkaline phosphatase in laboratory tests. Multiple logistic regression analysis models were performed to identify variables potentially responsible for symptoms useful for early clinical diagnosis. Gender, age, region of origin, educational level, family history for PDB and disease activity were not predictive for the development of symptoms. Instead, the total number of bone involved (OR=1.80; CI 95% 1.33-2.43 for one unit increment), the disease score (number of skeletal sites involved adjusted for the skeletal site size) (OR=1.16; 95% CI 1.07-1.26 for one unit increment), and some localizations such as skull (OR=2.57; 95% CI 1.31-5.02), lumbar vertebral bodies (OR=1.85; 95% CI 1.02-3.33) and pelvis (OR=1.91; 95% CI 1.11-3.29) were found to be related to a clinical onset. These results suggest that the extension of the disease and the involvement of specific skeletal sites are the variables able to yield clinical features useful for the early diagnosis of PDB.

DETERMINANTI DI ESORDIO CLINICO DELLA MALATTIA DI PAGET. STUDIO SU 224 CASI

Massimo Varena, Francesca Zucchi, Gabriele De Marco, Luigi Sinigaglia

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

La malattia di Paget (PDB) è un'affezione potenzialmente disabilitante, solitamente con un lungo periodo di latenza sintomatica prima di manifestarsi clinicamente e consentire quindi la diagnosi precoce. Alternativamente, la diagnosi viene posta in modo occasionale a seguito di accertamenti radiologici o di laboratorio eseguiti per altri motivi. Scopo del presente studio è stato quello di indagare le variabili in grado di generare le manifestazioni cliniche che consentono di porre diagnosi di PDB. Sono stati studiati 224 pazienti (rapporto M/F=1,2/1) rivoltisi negli ultimi 8 anni al Centro delle Patologie Osteometaboliche del nostro Istituto. Le diagnosi poste a seguito di indagini mirate ad indagare una specifica sintomatologia erano 124, mentre le diagnosi poste occasionalmente erano 100. La sintomatologia dolorosa (ossea o articolare) era il sintomo che ha consentito la diagnosi in 101 casi (81,4%), mentre le manifestazioni d'esordio erano rappresentate dalla frattura in 9 pazienti (7,2%) e dalla deformità in 12 pazienti (9,6%). La diagnosi occasionale era stata posta tramite indagini strumentali nel 21% dei casi (radiologiche 16%, scintigrafiche 5%) o a seguito di riscontri di iperfosfatemia alcalina nel 79% dei casi. Sono stati quindi costruiti modelli di analisi logistica multivariata per individuare le variabili in grado di generare una sintomatologia evocativa tale da consentire una diagnosi clinica precoce. Il sesso, l'età, la provenienza anagrafica, il grado di istruzione, la familiarità per PDB e il grado di attività di malattia non risultavano predittivi di comparsa di una specifica sintomatologia che, viceversa, risultata correlata al numero totale di sedi interessate (OR=1,80; CI 95% 1,33-2,43 per incremento unitario), allo score di malattia inteso come il numero di sedi corrette per le dimensioni del segmento scheletrico (OR=1,16; 95% CI 1,07-1,26 per ogni punto) e all'interessamento di alcuni siti scheletrici quali il cranio (OR=2,57; 95% CI 1,31-5,02), le vertebre lombari (OR=1,85; 95% CI 1,02-3,33) e il bacino (OR=1,91; 95% CI 1,11-3,29). Dall'analisi di questi dati emerge che l'estensione di malattia e l'interessamento di alcune specifiche sedi rappresentano le uniche variabili significativamente correlate con la comparsa di manifestazioni cliniche che consentano la diagnosi di PDB.

LONG-TERM EFFECTS OF SINGLE ZOLEDRONATE OR NERIDRONATE INFUSION IN PAGET'S DISEASE OF BONE

Daniela Merlotti, Luigi Gennari, Fabrizio Valleggi, Vincenzo De Paola, Giuseppe Martini, Annalisa Avanzati, Ranuccio Nuti

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

Aminobisphosphonates actually represent the most common treatment for Paget's disease of bone (PDB), with the potential for sustained remission. Intravenous regimens with different compounds demonstrated improved efficacy and compliance with respect to oral regimens. However, there have been few head to head randomized trials comparing intravenous bisphosphonates, and it is not demonstrated if these drugs differ in therapeutic efficacy. We performed a randomized study comparing intravenous pamidronate to zoledronate or neridronate in 90 subjects with active PDB. We report the results from the trial and the post-trial follow up of patients. At baseline patients were randomly assigned to receive either a 4 mg infusion of zoledronic acid (n=30) or a 30 mg infusion of pamidronate for 2 consecutive days every 3 months (n=60). After 6 months non-responders to pamidronate were crossed over to zoledronate (n=18) or neridronate (n=15, infusion of 100 mg for 2 consecutive days) treatment. Blood samples were collected at baseline and after 1, 3, 6, 12, 15, 18, and 24 months. No bisphosphonate was given after the cross-over, during the extension study. At 6 months, normal ALP levels were achieved in 93% of patients in zoledronate group and in 35% of patients in pamidronate group. Normalization of ALP levels was maintained in 79% and 65% of patients in the zoledronic acid group, after 12 and 24 months follow-up, respectively, while loss of therapeutic response was observed in 2/30 (6%) at 24 months. Among non-responders patients to pamidronate, 14/15 (93%) in the neridronate group and 17/18 (94%) in the zoledronate group achieved a therapeutic response after 6 months from the cross-over. Similar normalization rates were also observed between neridronate (80%) and zoledronate (83%) treated subjects at 6 months. Moreover, at 18 months from cross-over treatment (corresponding to 24 months from the baseline visit) ALP normalization was maintained in 60% and 77% of patients in neridronate or zoledronate group, respectively. In conclusion, single neridronate and zoledronate infusion produced a rapid and sustained control of bone turnover in up to 90% of PDB patients non-responders to pamidronate. This effect was largely independent of pre-treatment disease activity and prior bisphosphonate therapy.

EFFETTI A LUNGO TERMINE DELLA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA DI ZOLEDRONATO E NERIDRONATO NELLA MALATTIA OSSEA DI PAGET

Daniela Merlotti, Luigi Gennari, Fabrizio Valleggi, Vincenzo De Paola, Giuseppe Martini, Annalisa Avanzati, Ranuccio Nuti

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

I bisfosfonati (BP) ev sono comunemente utilizzati per il trattamento della malattia ossea di Paget (PDB) con una maggiore efficacia e compliance rispetto alla terapia orale; tuttavia, pochi studi hanno confrontato l'efficacia di diversi BP endovena. Abbiamo perciò condotto uno studio randomizzato, confrontando gli effetti di pamidronato, zoledronato e neridronato ev in 90 soggetti con PDB in fase attiva. Riportiamo i risultati del trial e del periodo di follow-up a 24 mesi. A livello basale i pazienti sono stati randomizzati a ricevere terapia ev con zoledronato 4 mg (n=30) o con pamidronato 60 mg ogni 3 mesi (n=60). Dopo 6 mesi i pazienti non-responders al pamidronato sono stati trattati con zoledronato 4 mg ev (n=18), oppure con neridronato 100 mg ev per 2 giorni consecutivi (n=15). Abbiamo raccolto per ogni paziente campioni di sangue a livello basale e dopo 1, 3, 6, 12, 15, 18 e 24 mesi dalla terapia. Nei primi 6 mesi abbiamo osservato una normalizzazione dei livelli sierici di fosfatasi alcalina totale (ALP) nel 93% dei pazienti trattati con zoledronato rispetto al 35% dei pazienti trattati con pamidronato. La normalizzazione dei livelli di ALP è stata mantenuta nel 79% e nel 65% dei pazienti trattati con zoledronato dopo 12 e 24 mesi dall'inizio della terapia; la perdita dell'effetto terapeutico è stata osservata in 2/30 dei pazienti (6%) a 24 mesi. Fra i pazienti non-responders al pamidronato, 14/15 (93%) nel gruppo trattato con neridronato e 17/18 (94%) nel gruppo trattato con zoledronato hanno ottenuto una risposta terapeutica dopo 6 mesi dal cross-over con percentuali simili di normalizzazione dei livelli di ALP in entrambi i gruppi (80% con neridronato, 83% con zoledronato). Inoltre, tale normalizzazione è stata mantenuta nel 60% dei pazienti trattati con neridronato e nel 77% dei pazienti trattati con zoledronato dopo 18 mesi dal cross-over (24 mesi dalla visita basale). In conclusione, abbiamo dimostrato che sia il neridronato che lo zoledronato ev hanno una efficacia simile nel determinare una remissione biochimica della malattia in più del 90% dei pazienti pagetici che non hanno risposto al pamidronato; tale effetto sembra essere indipendente dal grado di attivazione della malattia prima della terapia e da eventuali precedenti trattamenti.