

*Simposio*

“Un nuovo modello per la gestione dell’osteoporosi:  
Acido Zoledronico 5 mg una volta l’anno”

MODERATORI: G. Luisetto, N. Malavolta

Mercoledì 19 novembre 2008

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

*Con il contributo educativo non vincolante di Novartis*

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

## **EFFECTIVENESS OF OSTEOPOROSIS TREATMENT: THE THEORY AND THE PRACTICE**

**Maurizio Rossini**

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

The purpose of pharmacological intervention in the treatment of osteoporosis is to reduce the risk of fractures and, as a consequence, the impact of fractures on both patients and health services. Actually, in clinical practice, even though such treatment is recommended for all patients with a history of vertebral or femoral fracture due to osteoporosis, fewer than 20% of patients receive appropriate treatment. Even when administered, the therapeutic benefit of treatment is frequently compromised by poor treatment compliance and failure to persist with the treatment prescribed. Indeed, it is known that poor adherence to medication is associated with adverse effects on outcomes: nonadherent patients have smaller decreases in rates of bone turnover, smaller gains in bone mineral density and a significantly greater risk of fracture.

To improve adherence to osteoporosis treatment, it is necessary to be aware of the determining factors, i.e., reasons why patients stop taking their prescribed drug or fail to take it correctly. This information can be obtained only partially from clinical trials, as these are carried out on selected patients under controlled conditions. In clinical practice, on the other hand, treatments are administered to patients whose situations vary considerably, especially in terms of comorbidity.

Improving adherence to osteoporosis therapy requires effective patient/provider communication and close patient monitoring for the early identification of declining adherence. Another primary component is to use simplified or user-friendly treatment programs. Moreover, it should be noted that inadequate adherence can also take the form of improper drug administration, even when doses are not missed: an example is the improper use of oral bisphosphonates, with potential problems of decreased drug absorption and increased risk of adverse effects.

## **EFFICACIA NELLA GESTIONE DELL'OSTEOPOROSI: LA TEORIA E LA PRATICA**

**Maurizio Rossini**

*U.O. Reumatologia, Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Verona*

Lo scopo dell'intervento farmacologico nel trattamento dell'osteoporosi è la riduzione del rischio di fratture e del relativo impatto sulla salute dei pazienti e sui costi del servizio sanitario. Attualmente, nella pratica clinica, anche se tale trattamento è raccomandato per tutti i pazienti con una storia di pregressa frattura osteoporotica vertebrale o di femore, meno del 20% sta ricevendo una terapia appropriata. Anche quando prescritta, il beneficio terapeutico è spesso compromesso dalla scarsa compliance o dall'insufficiente persistenza. Infatti è noto che la scarsa aderenza compromette il raggiungimento degli obiettivi: i pazienti non aderenti hanno una minor attenuazione del turnover osseo, minori guadagni in termini di densità minerale ossea ed un maggior rischio di frattura.

Per migliorare l'aderenza al trattamento dell'osteoporosi è necessario conoscerne i fattori determinanti come, ad esempio, i motivi della sospensione o della scorretta assunzione. Questo tipo di informazioni può essere ottenuto solo parzialmente dai trials clinici, perché questi ultimi sono condotti su pazienti selezionati ed in condizioni controllate. Nella pratica clinica, invece, i trattamenti sono prescritti in condizioni variabili, specialmente in termini di comorbidità.

Il miglioramento dell'aderenza al trattamento richiede un adeguato dialogo medico-paziente ed un attento monitoraggio per l'identificazione precoce di una scarsa compliance. Un altro approccio essenziale è l'uso di strategie semplificate e facilmente praticabili. Inoltre, si noti come un'inadeguata aderenza possa derivare anche da una scorretta, seppur regolare, assunzione del farmaco: un esempio è l'uso improprio di bisfosfonati orali, che comporta rischi potenziali di scarso assorbimento e di effetti collaterali indesiderati.

**OLTRE L'HORIZON: ACIDO ZOLEDRONICO 5 MG UNA VOLTA ALL'ANNO  
NELLA PRATICA CLINICA**

**Sergio Ortolani**

ABSTRACT NON PERVENUTO / NOT RECEIVED

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

## **HISTOMORPHOMETRY: THE KEY TO UNDERSTAND THE EFFICACY AND SAFETY PROFILE OF ZOLEDRONIC ACID 5 MG ONCE A YEAR**

**Luca Dalle Carbonare**

*Clinic of Internal Medicine D, Department of Biomedical and Surgical Sciences, University of Verona, Verona (Italy)*

In the HORIZON study, 152 patients on active treatment (82) or placebo (70) underwent to a bone biopsy after double tetracycline labeling.

Bone biopsies (iliac crest) were obtained at the final visit at month 36, 1 year after the last infusion. The biopsies were analyzed by histomorphometry on bone sections and by micro-CT ( $\mu$ CT) analysis.

143 biopsies (76 zoledronic acid, 67 placebo) had at least one  $\mu$ CT parameter measured and 111 were available for quantitative histomorphometry (59 zoledronic acid, 52 placebo). Micro-CT analysis of bone structure revealed higher trabecular bone volume (BV/TV), decreased trabecular separation (Tb.Sp), and a strong trend towards improvement in connectivity density in biopsies obtained from patients treated with zoledronic acid, indicating preservation of trabecular bone structure with respect to placebo.

Histomorphometric analysis obtained from patients treated with zoledronic acid exhibited reduction of bone turnover, as suggested by decreased activation frequency (Ac.F) by 63%, mineralizing surface (MS/BS), bone formation rate (BFR/BV). In addition, mineral appositional rate (MAR), reflecting the bone-forming capacity of osteoblastic teams at the bone multicellular unit (BMU) level, was significantly higher in patients on active treatment.

No sign of excessive suppression of bone turnover or mineralization impairment was detected, confirming the safety of the treatment with intravenous zoledronic acid once a year.

## **ISTOMORFOMETRIA: LA CHIAVE PER L'EFFICACIA E LA SICUREZZA DI ACIDO ZOLEDRONICO 5 MG UNA VOLTA ALL'ANNO**

**Luca Dalle Carbonare**

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

Nello studio HORIZON, 152 pazienti in trattamento attivo (80) o in placebo (72) sono state sottoposte a biopsia ossea dopo doppia marcatura con tetraciclina. Le biopsie alla cresta iliaca sono state ottenute alla visita finale (mese 36), un anno dopo l'ultima infusione. È stata effettuata la valutazione istomorfometrica su sezione istologica e mediante analisi con micro-TC ( $\mu$ TC). Su 143 biopsie (76 acido zoledronico, 67 placebo) è stata possibile la misurazione di almeno un parametro di  $\mu$ TC, mentre 111 erano utilizzabili per l'istomorfometria quantitativa (59 acido zoledronico, 52 placebo).

L'analisi micro-TC della struttura ossea ha evidenziato un più elevato volume trabecolare (BV/TV), un maggior numero di trabecole (Tb.N), associato ad una diminuita separazione trabecolare (Tb.Sp) e ad una tendenza all'aumento della connettività trabecolare nelle pazienti trattate con acido zoledronico, a testimonianza della conservazione della struttura trabecolare. L'analisi istomorfometrica sulle biopsie delle pazienti trattate con acido zoledronico ha mostrato una significativa riduzione del turnover scheletrico, evidenziata da riduzione della frequenza di attivazione (Ac.F) del 63%, delle superfici mineralizzate (MS/BS) e del Bone Formation Rate (BFR/BV). Inoltre, il Mineral Apposition Rate (MAR), che riflette la capacità di formare osso da parte degli osteoblasti a livello delle unità di rimodellamento (BMU), era significativamente più elevato nelle pazienti in trattamento attivo, a conferma della persistenza dell'attività osteoblastica.

Non sono stati rilevati segni di eccessiva soppressione del turnover osseo o di alterazioni della mineralizzazione, a conferma della sicurezza del trattamento endovenoso con acido zoledronico una volta all'anno.

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

*Simposio SIOMMMS*

“Osteosintesi: Biologia e Target Farmacologico”

MODERATORI: R. Gerli, M. Scarpellini

Giovedì 20 novembre 2008

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI



## OSTEOBLASTS: DIFFERENTIATION AND ACTIVITY

Giancarlo Isaia

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

Skeletal remodelling is a cyclical process where, under normal physiological conditions, bone formation occurs at sites where bone resorption has previously taken place. Homeostatic remodelling of the skeleton is mediated by osteoclasts, giant multinucleated cells of haematopoietic origin that are responsible for bone resorption, and osteoblasts, which originate from mesenchymal stem cells, and synthesise the matrix constituents on bone-forming surfaces. Proliferation, differentiation and bone remodelling activities of these cells involve a complex temporal network of growth factors, signalling proteins and transcription factors. Dysregulation of any one component may disrupt the remodelling process and contribute to the pathogenesis of common skeletal disorders, like osteoporosis and Paget's disease. Rare single gene disorders resulting in elevated bone mass due to intrinsically elevated osteoblast activity. While we have learned much about the molecular control of skeletal formation and remodelling from these mutations, additional genes that regulate bone mass have yet to be characterised. In the recent past molecular and cellular proteins responsible for osteoblast formation and activity has been studied: in particular Wnts proteins has been extensively analysed. Wnts are a large family of proteins that participate in an array of cellular biological processes such as embryogenesis, organogenesis and tumor formation. These proteins bind to membrane receptor complexes comprised of a frizzled G-protein-coupled receptor and other membrane co-receptors forming molecular groups that initiate, at least, three different intracellular signalling cascades leading to nuclear generation of transcription factors which regulate various cellular events. These events result in selective cellular differentiation, reduction or inhibition of the apoptotic mechanisms or changes in the biologic behaviour of various cell lines. During the last decade, canonical Wnt signalling has been shown to play a significant role in the control of osteoblastogenesis and bone formation. In several clinical cases, mutations have been found in the Wnt receptor complexes that are associated with changes in bone mineral density and fractures. Furthermore, osteocytes secrete proteins such as sclerostin, which blocks the membrane complex activation by Wnt, resulting in inhibition of bone formation. Studies of knockout and transgenic mouse models for Wnt pathway components have demonstrated that canonical signaling regulates most aspects of osteoblast physiology including commitment, differentiation, bone matrix formation/mineralization and apoptosis as well as coupling to osteoclastogenesis and bone resorption.

Future studies in this rapidly growing area of research can possibly lead to the identification of targets of pharmacological intervention useful in the management of skeletal diseases.

## OSTEOBLASTI: DIFFERENZIAMENTO ED ATTIVITÀ FUNZIONALI

Giancarlo Isaia

*Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Torino*

Il rimodellamento osseo è un processo ciclico in cui in condizioni fisiologiche la neoapposizione ossea avviene dopo il riassorbimento. L'omeostasi dello scheletro è mediata dagli osteoclasti, cellule giganti multinucleate d'origine ematopoietica che sono responsabili del riassorbimento osseo, e dagli osteoblasti, che hanno origine mesenchimale e sono in grado di sintetizzare nuovo osso. La proliferazione, la differenziazione e l'attività di rimodellamento osseo di questi due tipi cellulari sono regolate da un complesso sistema di fattori di crescita, proteine di segnale e fattori trascrizionali. L'alterazione di qualsiasi di questi componenti modifica il processo di rimodellamento osseo e può causare patologie scheletriche come l'osteoporosi ed il morbo di Paget. Sono stati descritti rari difetti genici che determinano un aumento della massa ossea dovuta ad elevata attività osteoblastica che hanno consentito di comprendere alcuni dei meccanismi alla base della formazione e dell'attività dell'osteoblasta, ma altri target molecolari rimangono ad oggi sconosciuti. Tra le molecole più studiate per la funzione osteoblastica sono le proteine della famiglia Wnt. Le Wnts appartengono ad una vasta famiglia di proteine che partecipano a molti processi biologici come l'embriogenesi, l'organogenesi e la formazione tumorale. Queste proteine legano recettori di membrana legati a frizzled G-protein e ad altri co-recettori di membrana che sono in grado di iniziare almeno tre differenti processi intracellulari che inducono la formazione di vari fattori trascrizionali che regolano diversi eventi cellulari. Queste attivazioni comportano la differenziazione selettiva, l'induzione o l'impedimento dell'apoptosi o cambiamenti biologici in vari tipi cellulari. Durante l'ultima decade, è stato dimostrato che il segnale canonico di Wnt gioca un ruolo importante nel controllo dell'osteoblastogenesi e della formazione ossea. Alcune mutazioni dei recettori di Wnt sono associate a variazioni nella densità ossea e nell'incidenza di fratture.

Inoltre gli osteociti secernono proteine come la sclerostina che è in grado di bloccare il segnale di Wnt il che inibisce la neoformazione ossea. Studi su animali transgenici hanno dimostrato che il segnale di Wnt regola diversi aspetti della fisiologia degli osteoblasti come il commitment, la differenziazione, la formazione/mineralizzazione della matrice e l'apoptosi ed anche l'accoppiamento tra osteoblasti ed osteoclasti.

Studi futuri in quest'area in rapido sviluppo potrebbero contribuire ad identificare nuovi target farmacologici per la terapia delle patologie dello scheletro.

## OSTEOCYTES: MULTIFUNCTIONAL CELLS

**Maria Grano**

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

Despite the fact that osteocytes are the most abundant cellular component of bone in the adult skeletal, they remained the least characterized. Recent investigations have pointed to mechano-transduction as the primary function of osteocytes, but the body of evidence suggests that osteocytes likely have a multipurpose role in the biology of bone. Recently, it has been demonstrated that osteocytes are unique source of sclerostin, glycoprotein encoded by SOST gene, and acting as a negative regulator of osteoblastogenesis. Sclerostin antagonizes canonical Wnt signaling by binding to Wnt co-receptors LRP5/6. The Wnt signalling plays an important role in many organs and tissues, including bone. Wnt signalling in fact increases bone mass through the induction of osteoblastogenesis. This pathway is an exciting target of developing anabolic drugs to battle skeletal diseases. The specific targeting of Wnt activation to the skeleton may be achievable by targeting Sost with humanized monoclonal antibodies. This prediction is based upon the fact that, in the adult mouse skeleton, this protein is essentially restricted to osteocytes. Thus, systemic administration of antagonists to Sost may affect only the skeleton. The importance of sclerostin also comes from the demonstration that sclerostosis and Van Buschem disease, characterized by high bone mass, are related to the mutation of SOST gene. Furthermore, recent data indicate that sclerostin expression decreases in the presence of mechanical loading and with PTH treatment, possibly locally relieving endogenous Wnt inhibition and activating bone formation. Sclerostin-neutralizing monoclonal antibodies (mAb) have been developed and show bone anabolic activity in mice and rats. In nonhuman primates, this mAbs showed a favorable pharmacokinetic profile and displayed significant anabolic activity, making it a serious candidate to enter clinical studies in the near future.

## OSTEOCITI: CELLULE MULTIFUNZIONALI

**Maria Grano**

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

Gli osteociti, pur rappresentando la componente cellulare più abbondante del tessuto osseo (95%), sono ad oggi le cellule meno caratterizzate per le difficoltà tecniche di studio. La loro principale funzione è la percezione e trasmissione degli impulsi meccanici, ma recentemente sono stati suggeriti ulteriori ruoli. Infatti, è stato dimostrato che essi producono sclerostina, glicoproteina codificata dal gene SOST, che regola negativamente la formazione e la funzione degli osteoblasti. La sclerostina antagonizza il pathway canonico di Wnt, attivo in molti organi e cruciale nel differenziamento degli osteoblasti. La via di Wnt è attivata dal legame con un recettore, appartenente alle proteine frizzled, ed un corecettore, LRP5/6. È noto che il segnale di Wnt può essere regolato da antagonisti solubili che inibiscono il legame di Wnt al suo recettore, o da molecole, come sclerostina, che legano il corecettore LRP5/6. L'importanza di sclerostina emerge anche dalla dimostrazione che sclerostosi e malattia di Van Buschem, caratterizzate da incremento di massa ossea, sono dovute ad una mutazione del gene SOST. Pertanto, in tali soggetti la carenza di sclerostina determina un incremento del segnale di Wnt. Studi recenti su modelli animali hanno provato che mutazioni che aboliscono il legame sclerostina-LRP5/6 generano un fenotipo con incrementata massa ossea. È stato inoltre dimostrato che sclerostina si riduce quando aumenta il carico meccanico nell'osso ed in seguito al trattamento con PTH. Inoltre, è emerso che in topi, ratti e primati non umani un anticorpo neutralizzante sclerostina ha un'attività anabolizzante sullo scheletro rendendo tale anticorpo un candidato valido per studi clinici nella cura dell'osteoporosi. Tali dati e, soprattutto, la esclusiva espressione di sclerostina da parte degli osteociti conferiscono a tale molecola la caratteristica di target terapeutico ideale per la cura di malattie caratterizzate da una ridotta massa ossea come l'osteoporosi.

## BONE EFFECTS OF CORTICOSTEROIDS

Luigi Sinigaglia

Rheumatology Unit, "G. Pini" Hospital, Milan (Italy)

Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) is the most common cause of secondary osteoporosis in adults and the severity is dependent on both the dose and the duration of treatment. It is interesting to note that only a small part (less than 15%) of patients taking oral steroids receives treatment for osteoporosis, which proves that GIOP is generally underestimated and in most cases remains untreated. Dramatic increase in bone fragility associated with glucocorticoids (GC) use is associated with increased risk of fractures. The risk appears within 3-6 months of GC therapy with almost 30-50% of patients experiencing an osteoporotic fracture. There is evidence that GIOP-related fractures occur at a higher BMD than age-related or post-menopausal osteoporosis. The exact mechanism of bone loss is difficult to establish as most cell types respond in some way to GC, however the most important effect seems to be the suppression of bone formation. Analysis of biopsies from GC-treated subjects have shown a reduction in bone formation at the cellular and tissue level, resulting in reduced bone volume and trabecular thickness. This might be due to a reduction in the generation and life-span of osteoblasts, the cells which build bones. Current guidelines for GIOP management recommend bisphosphonates, especially alendronate and risedronate, as first-line agents for GIOP, and these guidelines propose the preventive use of bisphosphonates early in the course of glucocorticoid therapy in high-risk patient subgroups. Bisphosphonate therapy is the current standard of care for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Nevertheless, in an 18-month randomized, double-blind, controlled trial, teriparatide was compared with alendronate in 428 women and men with osteoporosis (aged, 22 to 89 years) who had received GC for at least 3 months (prednisone equivalent 5 mg daily or more). The study has shown superiority of anabolic treatment over the antiresorptive one in GIOP, since BMD increased more and vertebral fractures decreased more in patients receiving teriparatide than in those receiving alendronate. In conclusion, among patients with GIOP who are at high risk for fractures, anabolic therapy may be the best choice of treatment.

## CORTICOSTEROIDI E OSSO: MECCANISMO D'AZIONE

Luigi Sinigaglia

Unità di Reumatologia, Ospedale "G. Pini", Milano

L'insorgenza di osteoporosi è uno dei problemi più rilevanti associati all'uso dei glucocorticoidi (GC) che, per la loro attività antinfiammatoria ed immunosoppressiva, sono largamente impiegati nel trattamento di numerose malattie di varia pertinenza clinica. L'osteoporosi corticosteroidi-indotta (GIOP) è stata riconosciuta come condizione patologica con un importante impatto sulla salute pubblica. Gli effetti negativi dei GC sul turnover dell'osso sono responsabili di una riduzione della BMD che risulta più veloce (perdita di 12-15%) nei primi 6-12 mesi dall'inizio del trattamento e interessa soprattutto l'osso trabecolare. L'effetto sulla BMD è dose- e durata-dipendente, ma anche dosaggi di 2,5 mg/die di prednisone (o equivalente) aumentano il rischio di fratture. Una quota di pazienti compresa tra il 30-50% sviluppa fratture durante il trattamento con GC per 3 o più mesi. La patogenesi della GIOP è complessa e non ancora completamente elucidata, in quanto gli effetti dei GC sull'osso sono sia diretti che indiretti. Gli effetti diretti sulle cellule ossee rappresentano l'aspetto più rilevante della GIOP. I GC causano una riduzione del numero e della funzione degli osteoblasti e hanno effetti proapoptotici sugli osteoblasti e sugli osteociti. Proprio l'apoptosi degli osteoblasti e degli osteociti è stata recentemente considerata uno dei meccanismi critici della GIOP. Inoltre, i GC riducono la sintesi di fattori di crescita come IGF-1 e TGF- $\beta$ , che sono fra i più importanti regolatori locali del metabolismo scheletrico. Si verifica anche l'inibizione diretta dei geni codificanti per collagene di tipo 1 e 4, e di molti fattori di trascrizione con un ruolo chiave nella differenziazione osteoblastica. L'analisi istomorfometrica in pazienti in terapia cronica con GC dimostra un volume osseo e spessore trabecolare significativamente ridotti. I meccanismi indiretti dei GC sull'osso includono una riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio e un aumento dell'escrezione urinaria di calcio. I GC riducono, inoltre, la funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi e dell'asse somatotropo ai vari livelli.

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

*Simposio*

“Teriparatide (rPTH 1-34): le sue peculiarità”

MODERATORI: E. D’Erasmus, C. Marcocci

Giovedì 20 novembre 2008

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

*Con il contributo educativo non vincolante di Eli Lilly*

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

## ANABOLIC EFFECTS OF BONE CELLS

**Gerolamo Bianchi**

*Operative Unit of Rheumatology, Department of Locomotor Apparatus, Azienda Sanitaria Genovese, Genoa (Italy)*

Bone remodeling is a temporally regulated process resulting in the coordinated resorption and formation of skeletal tissue. This process occurs in microscopical, basic multicellular units in which the cellular components are osteoclasts and osteoblasts. Signals that are not yet completely understood attract osteoclasts, multinucleated bone-resorbing cells, to sites that become a bone-remodeling unit. When resorption of bone by osteoclasts in that remodeling unit is completed, a process that takes 3 to 5 weeks, the resorbed surface attracts osteoblasts, mononuclear bone-forming cells that fill the basic multicellular unit with a new matrix. The actions of the osteoblasts and the subsequent completion of the remodeling sequence by mineralization of the matrix take 3 to 5 months. The intermittent administration of low-dose PTH or its N-terminal fragment 1-34 (Teriparatide, TPTD) results in anabolic effects on the skeleton. PTH/TPTD signals through the PTH-1 receptor, a G protein-coupled protein, which mediates most of the functions and is activated by peptide sequences that include the N-terminal region of either molecule. The anabolic actions of TPTD involve direct effects on osteoblast lineage cells and indirect effects through the regulation of selected skeletal growth factors (e.g., IGF-I) and growth factor antagonists, such as sclerostin. TPTD has mitogenic properties for osteoblastic cells and decreases osteoblastic apoptosis. As a consequence, it increases the number of bone-forming cells. TPTD induces IGF-I synthesis in osteoblasts, and TPTD and IGF-I have synergistic anabolic action for cancellous bone. IGF-I synthesis in bone cells is primarily dependent on PTH and is required, in turn, for the anabolic actions of PTH in rodent bone. IGF-I neutralization prevents the stimulation of bone matrix by PTH. However, anabolic effects of TPTD have not been completely elucidated. It is unclear why the intermittent administration of low-dose PTH/TPTD differs in its effect on bone cells from long-term, sustained PTH exposure in which catabolic effects at cortical sites predominate. Knowledge of the molecular mechanisms underlying the actions of PTH is still limited. In conclusion, anabolic agents have the potential to rebuild skeletal losses by stimulating the processes and mechanisms associated with bone formation.

## MECCANISMO D'AZIONE CELLULARE DELLA TERAPIA ANABOLICA

**Gerolamo Bianchi**

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

Il rimodellamento osseo è un processo di costante riassorbimento e neoformazione finalizzato al mantenimento della forza dell'osso e alla rimozione dei microdanni. Questo processo si verifica in microscopiche unità multicellulari di base (BMU) nelle quali le principali componenti cellulari sono gli osteoblasti e gli osteoclasti. Segnali ancora non completamente conosciuti attraggono gli osteoclasti. Quando il riassorbimento osseo operato dagli osteoclasti all'interno delle BMU è completato, dopo un periodo di circa 3-5 settimane, gli osteoblasti vengono attirati nella tasca di riassorbimento che viene così riempita di nuova matrice. L'attività degli osteoblasti e il successivo completamento della sequenza di rimodellamento con mineralizzazione della matrice neoformata impiegano dai 3 ai 6 mesi. La somministrazione intermittente del frammento N-terminale 1-34 del PTH (Teriparatide, TPTD) ha un'azione anabolica sullo scheletro. Gli effetti del PTH/TPTD si esplicano attraverso il legame con uno specifico recettore (PTH-1r) di membrana accoppiato a proteine G, che viene attivato dall'interazione con la regione N-terminale. Le azioni anaboliche del TPTD comprendono effetti diretti sugli osteoblasti e effetti indiretti attraverso la regolazione di specifici fattori di crescita scheletrici (IGF-1) e inibizione di fattori antagonisti quali la sclerostina. Il TPTD ha proprietà mitogeniche sugli osteoblasti e ne riduce l'apoptosi. Questo porta a un incremento del numero delle cellule deputate a neoformare osso. Il TPTD induce la sintesi di IGF-1 negli osteoblasti ed entrambi hanno un'azione anabolica sinergica sull'osso. Sebbene queste osservazioni supportino il ruolo dell'IGF-1 nelle azioni anaboliche del PTH, sarebbero coinvolti anche altri fattori e gli esatti meccanismi molecolari restano non chiariti. Non è ancora completamente chiaro, ad esempio, perché la somministrazione intermittente di basse dosi di PTH ha sulle cellule ossee effetti diversi rispetto a quelli indotti da una esposizione prolungata e continua, dove prevale l'effetto catabolico in particolare sui siti scheletrici ricchi di osso corticale.



## FRACTURES AND BIOMECHANICS IN SEVERE OSTEOPOROSIS

Alfredo Nardi<sup>a</sup>, Lorenzo Ventura<sup>b</sup>

<sup>a</sup> SOS Department of Osteoarticular Pathology, Azienda ULSS 18, Rovigo (Italy)

<sup>b</sup> "Carlo Poma" Hospital, Mantova (Italy)

The femoral neck resistance is a combination of structural and mechanical components (femoral neck length and cervical-diaphyseal angle magnitude). The harmonious growth/strengthening of reinforcement beams depends on the action of both tensile and compressive forces during walking and the magnitude of the cervical-diaphyseal angle. The Ward triangle, situated on the femoral neck and defined by the intersection of the reinforcement beams, is a less resistance area where the highest loading moment acts on, which explains the high frequency of fractures in this area. The bending moment is given by the forceweight, meant in gravitational terms, multiplied by the arm ( $bm = fw \times a$ ). The longer the femoral neck is the bigger the bending moment results.

The vertebral structure is made of spongy bone tissue whose biomechanical features are: a high bone turnover, a smaller calcified volume than the compact bone and a trabecular structure. The foresaid features make the spongy bone tissue flexible and let the vertebral structure support dynamical stresses of compression without fracturing. In fragility bone diseases the diminishing of trabecular thickness and its perforation cause a reduction in the resistance of the vertebral structure which, insufficient to mechanical load, fractures even in lack of efficient traumas. Vertebrae that break the most are T7-T8 and T12-L1 where, because of special mechanical conditions, there is a higher bending moment. The domino effect acknowledges a pathogenesis which is mostly mechanical where both the accentuation of the cifotic bend and the gravitational axis that moves forward, cause an increase of the bending moment and as a consequence further new fractures. In the presence of fragility vertebral compression fractures (VCFs) it's important to value its impact in mechanical terms in order to prevent the domino effect. In these terms it can be useful to turn to vertebro/cifoplasty which permit to limit damages getting from mechanical failure through early stabilization or the correction of vertebral shape. Associating the administration of bone anabolic therapy (Teriparatide, PTH 1-84), that improves the resistance of the vertebral structure by increasing thickness and trabecular connectivity, is probably the ideal solution for the treatment of "critical" VCFs to reduce the risk of new fractures that occur mostly on the adjoining vertebrae.

## FRATTURE E BIOMECCANICA DELL'OSTEOPOROSI SEVERA

Alfredo Nardi<sup>a</sup>, Lorenzo Ventura<sup>b</sup>

<sup>a</sup> SOS Dipartimento di Patologia Osteoarticolare, Azienda ULSS 18, Rovigo

<sup>b</sup> Ospedale "Carlo Poma", Mantova

La resistenza del collo femorale è data da componenti strutturali e meccaniche quali lunghezza del collo e ampiezza dell'angolo cervico-diafisario. Lo sviluppo dei fasci di rinforzo è condizionato da forze tensile e compressive che agiscono durante la deambulazione e dall'ampiezza dell'angolo cervico-diafisario. Il triangolo di Ward, delimitato dai fasci di rinforzo, è un'area di minor resistenza sulla quale agisce il maggior momento flessorio responsabile dell'elevata incidenza di fratture in questa sede. Il momento flessorio [ $m = p \times b$ ], dato dal prodotto della forza peso per il braccio, è tanto maggiore quanto più lungo è il collo femorale.

Le caratteristiche biomeccaniche del corpo vertebrale sono rappresentate principalmente dall'elevato turnover osseo, dal minor volume calcificato e dalla struttura trabecolare. Queste caratteristiche rendono il corpo vertebrale flessibile, in grado di sopportare le sollecitazioni compressive senza fratturarsi. L'assottigliamento e la perforazione delle trabecole riducono la resistenza del corpo vertebrale che diventa inadatto al sostegno meccanico andando incontro a frattura in assenza di traumi efficienti. La maggior incidenza di fratture vertebrali da compressione (VCFs) è a carico di T7-T8 e T12-L1 dove è maggiore il momento flessorio. La patogenesi dell'effetto domino è soprattutto meccanica laddove l'accentuazione della curva cifotica e lo spostamento in avanti dell'asse gravitazionale causano un aumento del momento flessorio e quindi del rischio di nuove fratture. In presenza di VCFs è importante valutare l'impatto in termini di squilibri meccanici per quantificare l'incidenza dell'effetto domino. Un aiuto nel prevenire l'effetto domino può arrivare dal ricorso alla vertebro-cifoplastica che, attraverso la stabilizzazione precoce e/o la correzione della deformità vertebrale, consente di ridurre il danno derivante dallo squilibrio meccanico. Associare alla vertebro-cifoplastica la terapia con osteoinduttori (Teriparatide, PTH 1-84), che accrescono la resistenza del corpo vertebrale aumentando lo spessore corticale e la connettività trabecolare, rappresenta probabilmente la soluzione migliore nel trattamento delle VCFs "critiche", in grado di ridurre il rischio di nuove fratture, in particolare delle vertebre adiacenti.



## MALE OSTEOPOROSIS AND NEW THERAPEUTIC STRATEGIES

**Domenico Maugeri**

*Complex Operative Unit of Geriatrics, University of Catania, Catania (Italy)*

Osteoporosis continues to be an under-recognized problem in men, and it is untreated in the majority of men with fractures. One third of all hip fractures worldwide occur in men, and more men than women die in the year after a hip fracture, with a mortality rate in men of up to 37.5%. 2. Up to 40% of hip fractures in men occur among those in residential care facilities. Although the very elderly are at highest risk, almost half of hip fractures in men occur < 80 years. Vertebral fractures are associated with height loss, reduced quality of life, respiratory dysfunction, increased risk of death, and subsequent hip and other fractures. The observation that the majority of fractures occur in men whose BMD values are not in the osteoporotic range underlines the importance of factors other than BMD in determining the fracture risk. Osteoporosis in men often has secondary causes. The most frequent secondary causes are corticosteroid use and hypogonadism. In a study of nursing-home resident elderly male with hip fractures, up to 66% had hypogonadism, whereas among men with spinal fracture, hypogonadism was present in 20%. Studies on testosterone in men with osteoporosis are limited, and none have used fractures as a primary end point. The guidelines recommend bisphosphonates as first-line treatment for men over the age of 50 years at high risk for fractures. Alendronate and risedronate significantly reduced the incidence of radiological vertebral fractures in males. Anabolic agents may correct an underlying defect in osteoblast function, which has been implicated as a cause of osteoporosis in men. Trials show that teriparatide (PTH 1-34) increases spinal and femoral BMD in hypogonadal or eugonadal men with osteoporosis. In follow-up studies, previous therapy with teriparatide was associated with a reduction in the risk of moderate or severe vertebral fractures. Data on the effects of teriparatide on nonvertebral fractures in men are still lacking. Teriparatide is the only anabolic agent that has been approved in men.

## L'OSTEOPOROSI MASCHILE: NUOVE STRATEGIE TERAPEUTICHE

**Domenico Maugeri**

*Unità Operativa Complessa di Geriatria, Università degli Studi di Catania*

Fino a pochi anni addietro era opinione comune che l'osteoporosi (OP) fosse una patologia di appannaggio esclusivo femminile e che l'uomo ne fosse esentato. In realtà, un uomo su otto dopo i 50 anni va incontro ad una frattura osteoporotica. Purtroppo, ancora oggi l'OP nel maschio continua ad essere sottovalutata e a non essere adeguatamente trattata neanche dopo l'evento fratturativo. Si può affermare che la mortalità entro il primo anno da una frattura di femore è più alta che nelle donne (35-40%). La maggior parte delle fratture femorali avviene prima degli 80 anni. Riguardo alle fratture vertebrali, assai comuni nei vecchi, dopo i 65 anni la frequenza di comparsa nel maschio è circa la metà che nella donna. L'osservazione che la maggior parte delle fratture nell'uomo si presenta anche in condizione di una BMD in range fisiologico, ci spingono a cercare altri determinanti del rischio fratturativo. L'osteoporosi nell'uomo è per circa il 60% di tipo secondario e le cause più frequenti sono l'uso di corticosteroidi e l'ipogonadismo. In un recente studio condotto su vecchi con fratture di femore, il 66% presentava ipogonadismo, mentre nei fratturati di vertebre la prevalenza era del 20%. Studi con l'utilizzo di testosterone sono assai limitati e nessuno di essi ha previsto come end point le fratture. Molte linee guida consigliano i bisfosfonati come primo tipo di intervento nell'uomo dopo i 50 anni ad alto rischio di fratture. Sia l'alendronato che il risedronato hanno ridotto significativamente le fratture vertebrali nell'uomo. I farmaci anabolici sarebbero idonei a correggere l'eventuale deficit della funzione osteoblastica, implicata come una causa dell'OP maschile. Recenti trials con l'utilizzo di teriparatide hanno dimostrato incrementi marcati della BMD sia a carico della colonna che del femore nell'anziano con OP sia ipo- che normogonadico. Studi di follow-up mostrano come il teriparatide riduce il rischio delle fratture vertebrali sia moderate che severe, mentre mancano ancora dati sulle fratture non vertebrali. Infine, oggi il teriparatide è l'unico farmaco anabolico approvato per la terapia dell'osteoporosi maschile, ed i risultati sembrano essere assai incoraggianti.

## TERIPARATIDE AND GLUCOCORTICOID-INDUCED OSTEOPOROSIS

**Marco Matucci Cerinic**

*Operative Unit of Rheumatology, "Careggi" Hospital, Florence (Italy)*

Glucocorticoid-induced osteoporosis (GIOP) is the most common cause of secondary osteoporosis in adults and the severity is dependent on both the dose and the duration of treatment. It is interesting to note that only a small part (less than 15%) of patients taking oral steroids receives treatment for osteoporosis, which proves that GIOP is generally underestimated and in most cases remains untreated. The reason for the dramatic increase in bone fragility associated with glucocorticoid use is the rapid bone loss in all skeletal compartments and increased risk of fractures. The exact mechanism of bone loss is difficult to establish as most cell types respond in some way to glucocorticoids, however the most important effect seems to be the suppression of bone formation. GIOP occurs in two phases: a rapid, early phase in which bone mineral density is reduced, possibly as a result of excessive bone resorption, and a slower, progressive phase in which bone mineral density declines because of impaired bone formation. This risk of fracture is very high for individuals undergoing chronic treatment with glucocorticoids; the risk may increase within 3 to 6 months of starting glucocorticoid therapy with almost half of patients eventually experiencing an osteoporotic fracture. Bisphosphonate therapy is the current standard of care for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Nevertheless, in an 18-month randomized, double-blind, controlled trial, teriparatide was compared with alendronate in 428 women and men with osteoporosis (ages, 22 to 89 years) who had received glucocorticoids for at least 3 months (prednisone equivalent, 5 mg daily or more). BMD at the lumbar spine had increased more in the teriparatide group than in the alendronate group ( $7.2 \pm 0.7\%$  vs.  $3.4 \pm 0.7\%$ ,  $P < 0.001$ ). At 12 months, BMD at the total hip had increased more in the teriparatide group. Fewer new vertebral fractures occurred in the teriparatide group than in the alendronate group (0.6% vs. 6.1%,  $P = 0.004$ ). In conclusion, among patients with GIOP who are at high risk for fractures, BMD increased more and vertebral fractures decreased more in patients receiving teriparatide than in those receiving alendronate.

## TERIPARATIDE E OSTEOPOROSI DA CORTICOSTEROIDI

**Marco Matucci Cerinic**

*UO Reumatologia, Azienda Ospedaliera "Careggi", Firenze*

L'osteoporosi da glucocorticoidi (GIOP) è la più frequente forma di osteoporosi secondaria. La GIOP è stata riconosciuta come condizione patologica con un importante impatto sulla salute pubblica.

Gli effetti negativi dei GC sul metabolismo del calcio e sul turnover dell'osso sono responsabili di una riduzione della massa ossea (BMD) che risulta più veloce (perdita di 12-15%) nei primi 6-12 mesi dall'inizio del trattamento e interessa soprattutto l'osso trabecolare. L'effetto è dose- e durata-dipendente, ma anche dosaggi  $\geq 2,5$  mg/die di prednisone (o di un cortisonico equivalente) aumentano il rischio di fratture; entrambi gli effetti appaiono reversibili dopo l'interruzione del trattamento. Una quota di pazienti compresa tra il 30-50% sviluppano osteoporosi e fratture durante il trattamento con GC per 3 o più mesi. Gli effetti diretti sulle cellule ossee rappresentano l'aspetto più rilevante della GIOP. I GC, infatti, causano una riduzione del numero e della funzione degli osteoblasti e la netta riduzione della neoformazione ossea. La terapia con bisfosfonati rappresenta l'attuale terapia standard della GIOP. La terapia anabolica per l'osteoporosi ha recentemente ottenuto l'indicazione per la GIOP, in quanto un recente studio ha dimostrato la superiorità del teriparatide sui bisfosfonati in questa patologia. Teriparatide (TPTD), grazie al suo effetto precocemente neoappositivo e solo tardivamente riassorbitivo legato ad effetti pro-osteoblastici diretti e indiretti, ha dimostrato essere un'ottima opportunità terapeutica nella GIOP. Si è verificato un numero inferiore di nuove fratture vertebrali nel gruppo teriparatide rispetto al gruppo alendronato (0,6% vs 6,1%,  $P = 0,004$ ). In conclusione, teriparatide rappresenta un trattamento in grado di determinare un miglioramento marcato nella condizione di GIOP.

*Simposio SIOMMMS*  
“Il Sensore del Calcio”

MODERATORI: M. Boscaro, G. Mazzuoli

Giovedì 20 novembre 2008

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

## **CALCIUM-SENSING RECEPTOR IN THE MINERAL METABOLISM DISORDERS**

**Alfredo Scillitani**

*Operative Unit of Endocrinology, "Casa Sollievo della Sofferenza" Hospital, San Giovanni Rotondo, Foggia (Italy)*

The Calcium-Sensing Receptor (CaSR) is expressed in several tissues which contribute to maintain extracellular ionized calcium (iCa) in a narrow range, sensing small changes of iCa. It is expressed on parathyroid cells where regulates the synthesis and secretion of PTH and cellular proliferation as well as the regulation of PTH gene expression. CaSR is expressed in several segments of the kidney tubules where mediates different functions: it reduces the phosphaturic action of PTH, inhibits calcium (and other cations, i.e. magnesium) reabsorption, inhibits vasopressin-stimulated water reabsorption. It is expressed on thyroid C-cells where mediates the release of calcitonin, is expressed along the gastrointestinal tract where induces the secretion of gastrin and gastric acid, and also in the breast enhancing calcium transport in the milk. Probably it is also expressed in osteoblasts and osteoclasts contributing to the stimulation of formation and to the inhibition of resorption of bone induced by hypercalcemia. Inherited or acquired disorders of CaSR have been identified and can induce resistance or increased sensitivity to iCa. Inactivating mutations of CaSR gene cause two hypercalcemic disorders, the more common familial hypocalciuric hypercalcemia (FHH), due to heterozygous mutations, and the rare neonatal severe primary hyperparathyroidism (NSHPT), usually due to homozygous mutations. In FHH iCa is from high-normal to high, while urinary calcium is lower than expected and serum PTH is high or inappropriately normal in relationship with serum iCa. In NSHPT, iCa and PTH levels are very high and in this life-threatening disorder parathyroidectomy is mandatory, at variance with FHH in which surgery is contraindicated. Activating mutations of CaSR gene cause autosomal dominant hypocalcemia (ADH) characterized by low-normal levels of iCa and inappropriate normal or high urinary calcium. Acquired CaSR disorders can be due to stimulating or inhibiting CaSR antibodies that can mimic ADH or FHH respectively.

## **IL SENSORE DEL CALCIO NELLE MALATTIE DEL METABOLISMO MINERALE**

**Alfredo Scillitani**

*U.O. di Endocrinologia, Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)*

Il recettore del sensore del calcio (CaSR) è espresso in numerosi tessuti che collaborano per mantenere il calcio ionizzato extracellulare (iCa) in uno stretto intervallo. Il CaSR è espresso sulle cellule paratiroidi dove regola sintesi e secrezione del PTH così come la proliferazione cellulare e la regolazione della espressione del gene del PTH. È espresso in diversi segmenti dei tubuli renali dove media alcune funzioni: riduce l'effetto fosfaturico del PTH, inibisce il riassorbimento renale di calcio ed altri cationi, inibisce il riassorbimento di acqua vasopressina-indotta. Sulle cellule C parafollicolari della tiroide media il rilascio di calcitonina ed è inoltre espresso sul tratto gastrointestinale dove induce la secrezione di gastrina, mentre sulle cellule mammarie aumenta il trasporto di calcio nel latte. È probabilmente espresso su osteoblasti ed osteoclasti dove contribuisce a favorire la formazione ossea ed inibire il riassorbimento indotti dall'ipercalcemia. Sono state descritte malattie ereditate ed acquisite del CaSR. Mutazioni inattivanti del gene del CaSR sono responsabili della ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH), se la mutazione è eterozigote, e dell'iperparatiroidismo primitivo neonatale severo (NSHPT) se è più spesso omozigote. Nella FHH la calcemia è normale-alta o alta mentre la calciuria è bassa ed il PTH normale o inappropriatamente alto in relazione alla calcemia. Nello NSHPT la calcemia ed il PTH sono molto alti ed in questa affezione pericolosa per la vita la paratiroidectomia è indicata mentre non lo è nella FHH. Mutazioni attivanti del gene del CaSR causano la ipocalcemia autosomica dominante (ADH) caratterizzata da livelli di calcemia normali-bassi e calciuria inappropriatamente normale-alta. Disordini acquisiti del CaSR sono dovuti ad anticorpi stimolanti o inibenti che mimano rispettivamente le sindromi ADH ed FHH.

## THE CALCIUM-SENSING RECEPTOR: CaR-BASED THERAPEUTICS

**Maria Luisa Brandi**

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

The extracellular calcium-sensing receptor (CaR) enables the parathyroid glands and other CaR-expressing cells to sense alterations in the level of calcium and to respond with changes in function that are directed at normalizing the blood calcium concentration. In addition to the parathyroid gland, the kidney is a key site for Ca-sensing that enables it to make physiologically relevant alterations in divalent cation and water metabolism. The receptor is also present in various types of cells seemingly uninvolved in systemic mineral ion homeostasis (such as neuronal and glial cells in the brain and various epithelial cells), where its actions are poorly understood but might involve the regulation of local ionic homeostasis and / or diverse cellular processes, such as cellular differentiation and proliferation.

A large number of naturally occurring mutations were identified in patients. Information derived from studies of naturally occurring mutations and allosteric modulators offered insights into the structure and function of the CaR. "Calcimimetic" CaR activators and "calcilytic" CaR antagonists have been developed. The calcimimetics are currently in use for controlling severe hyperparathyroidism in patients receiving dialysis treatment for end stage renal disease or with parathyroid cancer. Calcilytics are being evaluated as a means of inducing a pulse in the circulating parathyroid hormone (PTH) concentration which would mimics that resulting from injections of PTH, an established form of treatment for severe osteoporosis.

## IL RECETTORE DEL CALCIO: TERAPIE BASATE SUL CaR

**Maria Luisa Brandi**

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

Il recettore extracellulare del Calcio (CaR) rende possibile alle ghiandole paratiroidi e ad altre cellule che esprimono il CaR di essere sensibili alle variazioni dei livelli di calcio e di rispondere con cambiamenti funzionali diretti alla normalizzazione dei livelli circolanti di calcio. Oltre alle cellule paratiroidi anche il rene è un tessuto in cui il CaR ha funzioni fisiologicamente rilevanti che portano al controllo dei livelli circolanti di calcio e del metabolismo dell'acqua. Il CaR è presente anche in tessuti non coinvolti nel controllo dei livelli circolanti di cationi divalenti (ad esempio, nelle cellule nervose e gliali ed in varie cellule epiteliali). La funzione del CaR in queste cellule è ancora ignota, ma potrebbe coinvolgere la regolazione della omeostasi ionica locale e/o di vari processi cellulari, quali la differenziazione e la crescita.

Molte mutazioni del gene codificante per CaR sono state descritte in pazienti affetti da forme congenite di fenotipo variabile. Le informazioni derivanti da studi della funzionalità di queste mutazioni e la sintesi di modulatori allosterici del CaR hanno permesso di comprendere numerosi aspetti della struttura e della funzione del CaR. Attivatori del CaR "calcimimetici" ed antagonisti del CaR "calcilolitici" sono stati sviluppati. I calcimimetici sono attualmente in uso per controllare l'iperparatiroidismo severo in pazienti emodializzati o con carcinoma paratiroidi. I calcilolitici sono stati valutati come mezzo per indurre una produzione pulsatile di ormone paratiroidi (PTH), che potrebbe mimare l'effetto anabolico sull'osso ottenuto dalla somministrazione di PTH per via iniettiva nei pazienti con osteoporosi severa.

**PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM (PHPT): SURGICAL GUIDELINES****Claudio Marcocci***Department of Endocrinology and Metabolism, University of Pisa, Pisa (Italy)*

The clinical profile of PHPT is shifted from a symptomatic disorder, with hypercalcemic symptoms, kidney stones, overt bone disease toward a more asymptomatic state and it was no longer clear whether parathyroidectomy (PTX) was a necessary for all patients. Long-term natural history indicates that most patients with asymptomatic PHPT do not develop progression or disease-specific complications. These studies, however, have also shown a 25% incidence of progressive disease over a 10-year period. All patients with symptomatic PHPT should be submitted to PTX. In 1990 and again in 2002, a panel of experts set forth guidelines for the diagnosis and the management of these patients. A full evaluation of the target organs most likely affected by PHPT (skeleton and kidney) should be included. Preoperative localization studies should not be used to make, confirm, or exclude the diagnosis. Such tests are mandatory in patients who have had previous failure of neck surgery or when minimally-invasive PTX is used.

Guidelines for parathyroidectomy in patients with asymptomatic PHPT\*.

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

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

**IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO (IP): INDICAZIONI ALLA CHIRURGIA****Claudio Marcocci***Dipartimento di Endocrinologia e Metabolismo, Università degli Studi di Pisa*

L'IP è nella maggior parte dei casi asintomatico, cioè privo dei classici sintomi da ipercalcemia, calcolosi renale e tumori bruni. Non è chiaro se la paratiroidectomia (PTX) sia necessaria in questi pazienti asintomatici, nei quali la storia naturale della malattia non evidenzia progressione del quadro biochimico e densitometrico. Tuttavia circa il 25% dei casi manifesta una progressione della malattia in un follow-up di 10 anni. Tutti i pazienti con malattia sintomatica dovrebbero essere sottoposti a PTX. Nel 1990 e nel 2002 un gruppo di esperti ha stabilito linee guida per il trattamento dell'IP asintomatico. La valutazione del paziente dovrebbe includere lo studio dei principali organi bersaglio del PTH (scheletro e rene). Indagini di localizzazione preoperatoria non dovrebbero essere usate per confermare o escludere la diagnosi di IP ma sono necessarie nei reinterventi o quando si opti per una PTX mini-invasiva.

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

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

\* La PTX è anche raccomandata nei pazienti nei quali l'osservazione non è accettata o possibile.

Con il contributo educativo non vincolante di Amgen Dompé.

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI



*Simposio*

“Ranelato di Stronzio: la neoformazione ossea  
per una superiore efficacia antifrattura”

MODERATORI: G. Isaia, R. Nuti

Giovedì 20 novembre 2008

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

*Con il contributo educativo non vincolante di I.F.B. Stroder e Servier Italia*

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

## **BONE FORMATION: A THERAPEUTIC GOAL TO INCREASE SKELETAL STRENGTH**

**Maria Luisa Brandi**

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

Osteoporosis in postmenopausal women was treated with antiresorptive agents, reducing the incidence of fragility fracture by approximately 50%. Clinical research has led to the development of new anabolic therapies capable of increasing the production of bone matrix by osteoblasts and reversing microarchitectural deterioration, resulting in major improvements in both bone quality and bone quantity. Parathyroid hormone peptides have been shown to reduce significantly the risk of fragility fractures in postmenopausal women. Strontium ranelate is a new oral agent capable of uncoupling bone resorption from bone formation, which results in increases in bone formation with reduction in bone resorption. This agent has also been shown to reduce the risk of both vertebral and non-vertebral fractures while improving bone structure and strength.

Anabolic therapies represent a major advance in the management of postmenopausal osteoporosis, and they may provide significant benefit to those patients with severe osteoporosis in whom antiresorptive therapy has proven insufficient. Anabolic therapies should complement the antiresorptive treatments for longtime the only available for use in women with postmenopausal osteoporosis. Moreover, anabolic agents can become a novel therapeutical systemic approach in bone healing of fractured bones.

## **LA NEOFORMAZIONE COME OBIETTIVO TERAPEUTICO PER AUMENTARE LA RESISTENZA OSSEA**

**Maria Luisa Brandi**

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

L'osteoporosi postmenopausale è stata trattata con farmaci antiassorbitivi, in grado di ridurre l'incidenza di fratture da fragilità del 50%. La ricerca clinica ha permesso recentemente lo sviluppo di terapie metaboliche capaci di aumentare la produzione della matrice ossea da parte degli osteoblasti e pertanto di controbattere la distribuzione microarchitetturale dello scheletro, con conseguente miglioramento della qualità dell'osso ed aumento della massa ossea. Tra i farmaci anabolizzanti, i peptidi del paratormone hanno mostrato una formidabile capacità di ridurre il rischio di fratture da fragilità. Lo stronzio ranelato è un nuovo farmaco orale in grado di disaccoppiare i processi di riassorbimento e di formazione ossea con riduzione della perdita di massa ossea e delle fratture da fragilità, sia vertebrali che non vertebrali, attraverso un miglioramento della struttura e della resistenza ossea.

Le terapie osteoformative rappresentano un passo avanti nella terapia dell'osteoporosi postmenopausale, con indubbi benefici nei pazienti con osteoporosi severa che non rispondono alle terapie con antiassorbitivi. Nello scenario futuro questi farmaci potranno complementare i trattamenti con antiassorbitivi, per molto tempo le uniche terapie disponibili per l'osteoporosi postmenopausale. Inoltre, i farmaci osteoformativi possono diventare un nuovo approccio terapeutico per via sistemica alla cura del processo di riparazione nelle fratture.

## STRONTIUM RANELATE: ANTIFRACTURES EFFICACY EVALUABLE WITH DEXA

**Bruno Frediani**

*Centre for Osteoporosis and OsteoArticular Instrumental Diagnosis, Section of Rheumatology, University of Siena, Siena (Italy)*

One of main determinants of bone fragility is linked to bone mass loss after menopause. Epidemiological studies highlight how a reduced bone mineral density (BMD) correlates with an increased fractures risk. Predictive value for BMD is matter of debate for antiresorptive drugs. The relationship between BMD and fracture risk can be different as these drugs modify bone resistance through different mechanism of action at tissue level. Strontium ranelate has demonstrated to significantly reduce vertebral, non vertebral and hip fractures risk in postmenopausal osteoporotic women, with significant increase of BMD at lumbar, femoral neck and proximal femur. After 3 years of treatment with strontium ranelate each +1% of BMD increase at femoral neck and total proximal femur was correlated respectively with a -3% (CI 95% adjusted: 1-5%) and -2% (1-4%) vertebral fracture risk reduction. In a second clinical study it was evaluated the correlation between femoral neck BMD and hip fracture risk reduction. For each +1% of BMD increase at femoral neck observed after 3 years, there was a reduction of -7% for the risk of hip fracture (CI 95%: 1-14%) ( $p=0.04$ ). In conclusion, with strontium ranelate the femoral BMD increase is associated with a fracture risk reduction at vertebral and hip level during 3 years of treatment. Such relationship is of main clinical relevance and can be of great interest in monitoring patients treated with strontium ranelate.

### References

Bruyere O, Roux C, Detilleux J, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3076-81  
Bruyere O, Roux C, Badurski J, et al. *Curr Med Res* 2007;23(12):3041-3045

## RANELATO DI STRONZIO: EFFICACIA ANTIFRATTURATIVA VALUTABILE CON LA DXA

**Bruno Frediani**

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

Uno dei principali determinanti della fragilità dello scheletro è legato alla perdita di massa ossea che si verifica dopo la menopausa. Studi epidemiologici hanno evidenziato che una bassa densità minerale ossea (BMD) è correlata a un aumento del rischio di fratture. Il valore predittivo della BMD per la riduzione del rischio di frattura è tuttavia altamente controverso per i farmaci antiassorbitivi. La relazione tra BMD e rischio di frattura può essere diversa perché questi farmaci modificano la resistenza ossea attraverso meccanismi d'azione differenti a livello tissutale. Il ranelato di stronzio ha dimostrato di ridurre significativamente il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e dell'anca in donne con osteoporosi post-menopausale, con aumenti significativi della BMD lombare, del collo femorale e dell'anca totale. Dopo 3 anni di trattamento con ranelato di stronzio, ogni +1% della BMD a livello del collo femorale e del femore prossimale totale è risultato associato a una riduzione rispettivamente del -3% (IC al 95% aggiustato: 1-5%) e del -2% (1-4%) del rischio di nuove fratture vertebrali. In un secondo studio è stata valutata la correlazione tra la BMD del collo femorale e la riduzione del rischio di fratture dell'anca. Ad ogni aumento dell'1% della BMD del collo femorale osservato dopo 3 anni, corrispondeva una riduzione del -7% del rischio di frattura dell'anca (IC al 95%: 1-14%) ( $p=0,04$ ). Concludendo, con il ranelato di stronzio l'incremento di BMD femorale è risultato associato a una riduzione d'incidenza delle fratture vertebrali e dell'anca nel corso di 3 anni di trattamento. Questa relazione assume una notevole rilevanza clinica e può essere d'interesse nel monitoraggio delle pazienti trattate con ranelato di stronzio.

### Bibliografia

Bruyere O, Roux C, Detilleux J, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3076-81  
Bruyere O, Roux C, Badurski J, et al. *Curr Med Res* 2007;23(12):3041-3045

## STRONTIUM RANELATE: SUPERIOR ANTIFRACTURE EFFICACY IN ALL TYPES OF PATIENTS

**Carmelo Erio Fiore**

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

Prevention of risk fracture, mainly the most serious such as vertebral and hip fractures, is the primary end point in the treatment of osteoporotic patients. Randomized clinical trials (RCT) demonstrate that several therapeutic strategies are available to get such goal, but there is a debate if data obtained in clinical trials are applicable in the clinical practice. Recently, the European Guidelines for diagnosis and treatment of osteoporosis compared the clinical evidence from RCT trials for all the available therapies in osteoporosis, suggesting a superior level of evidences for strontium ranelate compared with antiresorptives. Strontium ranelate is different from other treatments as it rebalance bone turnover in favour of bone anabolism (thank to a dual mechanism of action) resulting in new bone formation at trabecular and cortical level. The anabolic action on bone of strontium ranelate increases bone strength with a reduction of fracture risk whatever the site, vertebral, non vertebral and hip (Tab. I), in all kind of patient with reduced bone mass.

Table I. Strontium ranelate reduce fracture risk whatever the site.

	RR vertebral fractures	RR non vertebral fractures	RR hip fractures
3 years follow up	0.59 [CI 95% 0.48-0.73]	0.84 [CI 95% 0.70-0.99]	0.64 [CI 0.41-0.99]
5 years follow up	0.76 [CI 95% 0.65-0.88]	0.85 [CI 95% 0.73-0.99]	0.57 [CI 0.33-0.97]

Strontium ranelate is the first drug with an antifracture efficacy demonstrated in all kind of osteoporotic patients and depending on fracture risk factors. This allows the clinician to consider strontium ranelate for prevention of fractures in all patients in the clinical practice. Moreover, it has been recently demonstrated that strontium ranelate reduces the progression of kyphosis and spinal osteoarthritis, with a positive impact on patients' quality of life. In conclusion, strontium ranelate is a first line treatment for fracture risk prevention whatever the site (vertebral, non vertebral and hip) for all kind of osteoporotic patients in the clinical practice.

## RANELATO DI STRONZIO: SUPERIORE EFFICACIA ANTIFRATTURA IN TUTTE LE TIPOLOGIE DI PAZIENTI

**Carmelo Erio Fiore**

*Clinica Medica II, Ospedale "Vittorio Emanuele", Catania*

L'obiettivo primario del clinico che si trova a gestire pazienti osteoporotici è prevenire il rischio di fratture, in particolare le più gravi: vertebrali e di femore. Per raggiungere tale obiettivo sono oggi disponibili diverse strategie terapeutiche che sulla base dei trial clinici randomizzati (RCT) hanno dimostrato di ridurre il rischio di fratture in diversi siti. Ma la domanda ricorrente nelle discussioni tra i clinici è: quanto i risultati di questi trial sono applicabili nella pratica clinica? Le recenti Raccomandazioni Europee per la diagnosi e la terapia dell'osteoporosi hanno confrontato le evidenze cliniche degli RCT per le terapie disponibili, suggerendo un livello di evidenza superiore per il ranelato di stronzio rispetto agli antiassorbitivi. Il ranelato di stronzio si differenzia in quanto determina un riequilibrio del turnover osseo in senso anabolico (grazie ad un meccanismo d'azione duplice) con formazione di osso nuovo (trabecolare e corticale). L'azione anabolica sull'osso del ranelato di stronzio aumenta la resistenza ossea e così riduce il rischio di fratture in tutti i siti, vertebrale, non vertebrale e del femore, e in tutti i pazienti che hanno perso massa ossea (Tab. I).

Tabella I. Il ranelato di stronzio riduce il rischio di fratture in tutti i siti.

	RR fratture vertebrali	RR fratture non vertebrali	RR fratture anca
3 anni di follow up	0.59 [CI 95% 0.48-0.73]	0.84 [CI 95% 0.70-0.99]	0.64 [CI 0.41-0.99]
5 anni di follow up	0.76 [CI 95% 0.65-0.88]	0.85 [CI 95% 0.73-0.99]	0.57 [CI 0.33-0.97]

Il ranelato di stronzio è il primo farmaco per il quale l'efficacia antifratturativa è stata valutata in pazienti osteoporotiche e in funzione dei fattori di rischio per frattura. Questo permette di prevedere l'efficacia antifratturativa del ranelato di stronzio in una vasta gamma di pazienti che si presentano nella pratica clinica. Inoltre, recentemente il ranelato di stronzio ha dimostrato di ridurre la progressione della cifosi e dell'osteoartrite della colonna, con impatto positivo anche sulla qualità di vita delle pazienti. In conclusione, il ranelato di stronzio rappresenta una terapia di prima scelta per la prevenzione del rischio di frattura in tutti i siti (vertebrale, non vertebrale e del femore), qualunque sia il tipo di paziente con osteoporosi che giunge all'osservazione del clinico.

## **STRONTIUM RANELATE LONG-TERM ANTI-FRACTURE EFFICACY AS CONSEQUENCE OF NEW BONE FORMATION**

**Jean-Yves Reginster**

*University of Liège, Liège (Belgium)*

Strontium ranelate is composed of an organic moiety (ranelic acid) and two atoms of stable (non radioactive) strontium. Strontium ranelate has a unique mode of action, concomitantly inhibiting bone resorption and stimulating bone formation. In prevention of postmenopausal bone loss, a dose of 1 g/day of strontium ranelate fully inhibited bone loss at lumbar spine, total hip and femoral neck. Strontium ranelate (2 g/day) was investigated in a large cohort of women with prevalent osteoporosis. Vertebral, non-vertebral and major non-vertebral fractures were significantly reduced to the same extent as seen with bisphosphonates, after one (vertebral, clinical vertebral), three (vertebral, non-vertebral, major non-vertebral, hip) and five (vertebral, non-vertebral, major non-vertebral and hip) years. This compound is the only one, so far, to have shown an anti-fracture efficacy, at the level of the hip (women above 74 years old with low BMD at inclusion) in a pre-planned, prospective, five-year study. Strontium ranelate also reduces the risk of vertebral fractures in women with osteopenia and the risk of vertebral and non-vertebral fracture in elderly women above the age of 80 years. Strontium ranelate was well tolerated, with no increase in the incidence of gastrointestinal disturbances. The changes in bone mineral density observed after 12 months were highly predictive of the anti-fracture efficacy of strontium ranelate, observed after 3 years. Biochemical markers of bone turnover confirm the mode of action of strontium ranelate with a decrease in those reflecting bone resorption and an increase in those reflecting bone formation. Globally, strontium ranelate reduces fractures in a wide scatter of patients, at all skeletal locations, with an outstanding risk/benefit profile. It is considered now as a first-line treatment for osteoporosis.

## **EFFICACIA A LUNGO TERMINE DEL RANELATO DI STRONZIO COME CONSEGUENZA DI NEOFORMAZIONE OSSEA**

**Jean-Yves Reginster**

*Università di Liège, Liège, (Belgium)*

Il ranelato di stronzio è formato da una componente organica (acido ranelico) e da due atomi di stronzio stabile (non radioattivo). Il ranelato di stronzio ha un peculiare meccanismo d'azione, nel contempo inibendo il riassorbimento osseo e stimolando la formazione di osso. Nella prevenzione della perdita ossea postmenopausale, la dose di 1 g/die di ranelato la inibisce completamente a livello della colonna vertebrale, dell'anca in toto e della testa del femore. Il ranelato di stronzio (2 g/die) è stato studiato in un'ampia coorte di donne con osteoporosi prevalente. Le fratture vertebrali, non vertebrali e quelle maggiori non vertebrali sono risultate significativamente ridotte in percentuali analoghe a quelle osservate con l'impiego dei bisfosfonati, dopo uno (vertebrali, vertebrali cliniche), tre (vertebrali, non vertebrali, non vertebrali maggiori, dell'anca) e cinque (vertebrali, non vertebrali, non vertebrali maggiori, dell'anca) anni di terapia. Questo composto è l'unico, al momento, che abbia dimostrato un'efficacia antifratturativa a livello dell'anca (donne di età > 74 anni e con bassa BMD all'arruolamento) in uno studio prospettico pre-pianificato della durata di cinque anni. Il ranelato di stronzio riduce inoltre il rischio di fratture vertebrali in donne con osteopenia e il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali in donne anziane con età > 80 anni. Il ranelato di stronzio è stato ben tollerato, senza aumento dell'incidenza di disturbi gastrointestinali. Le variazioni della densità minerale ossea rilevate dopo 12 mesi sono risultate altamente predittive della dimostrata efficacia antifratturativa del ranelato di stronzio a 3 anni. I marker biochimici del turnover osseo confermano la modalità di azione del ranelato di stronzio, con decremento di quelli di riassorbimento osseo e incremento dei marker di neoformazione ossea. Nel complesso il ranelato di stronzio riduce le fratture in un ampio e diversificato spettro di pazienti, a livello di tutte le sedi scheletriche, con un profilo rischio/beneficio estremamente favorevole. Attualmente è considerato un trattamento di prima linea per l'osteoporosi.

*Simposio*

“Efficacia antifratturativa femorale dei Bisfosfonati  
e nuovo regime mensile del Risedronato”

MODERATORE: A. Angeli

Venerdì 21 novembre 2008

*Con il contributo educativo non vincolante di Procter & Gamble e Sanofi-Aventis*

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI



## HIP FRACTURES: EPIDEMIOLOGY AND SOCIAL-ECONOMIC IMPACT

**Giovanni Iolascon**

*Department of Orthopaedic, Traumatological, Rehabilitative and Plastic-Reconstructive Sciences, Second University of Naples, Naples (Italy)*

The increasing life expectancy is known to be associated with a greater frailty of elderly people and with a number of chronic and degenerative diseases. Osteoporosis and its complications – especially hip fractures represent, probably, one of most frequent disease in western population. The WHO considers osteoporosis to be second only to cardiovascular diseases as critical health problem.

The IOF estimates that 33% of women and 11% of men aged over 80 y.o. will experience a hip fracture due to osteoporosis. Overall, hip fractures would occur in 18% of females and 6% of males, requiring a hospitalization longer than all other diseases. In developed Countries the mortality rate for hip fractures has become higher than gastric and pancreatic cancer; at the same time, the risk of experiencing a hip fracture is estimated to be higher than the risk of developing breast, endometrial and ovarian cancer in women or prostatic cancer in men. The current mortality following hip fractures is similar to breast cancer, with a 5% acute mortality rate that rises up to 15-25% within 1 year. Once hip fracture has occurred, the ability to walk is completely lost in 20% of the cases, while only 30-40% of these patients recover a degree of autonomy comparable to the period before the fracture. Each year in Italy almost 18,000 people are supposed to become completely disable as consequence of a hip fracture, resulting in inestimable human suffering and social costs. Overall osteoporotic fractures' costs are currently supposed to be 17 billion USD in EU Countries.

## FRATTURE DI FEMORE: EPIDEMIOLOGIA E IMPATTO SOCIALE ED ECONOMICO

**Giovanni Iolascon**

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

L'incremento dell'aspettativa di vita si associa a maggiore fragilità della popolazione anziana ed a un rilevante numero di patologie croniche e degenerative. L'osteoporosi e le sue complicanze, in special modo le fratture d'anca, rappresentano probabilmente una delle più frequenti patologie nelle popolazioni occidentali. L'OMS considera l'osteoporosi seconda solo alle malattie cardiovascolari quale problema critico per la salute.

L'IOF stima che il 33% delle donne e l'11% degli uomini al di sopra degli 80 anni esperiranno nel corso della propria vita una frattura d'anca da osteoporosi. Globalmente queste fratture si hanno nel 18% delle donne e nel 6% degli uomini, richiedendo in media un'ospedalizzazione più lunga delle altre patologie. Nei paesi occidentali la mortalità per frattura d'anca è divenuta maggiore di quella per cancro del pancreas e dello stomaco; allo stesso tempo il rischio di avere una frattura d'anca è maggiore di quello di sviluppare un cancro della mammella, dell'endometrio e dell'ovaio nelle donne o della prostata negli uomini. La mortalità dopo frattura d'anca è simile a quella del cancro della mammella, con un 5% di decessi in acuto che sale al 15-25% entro 1 anno. Dopo frattura d'anca, il 20% perderà completamente la capacità deambulatoria, mentre solo il 30-40% di questi pazienti potrà ritornare ad un'autonomia paragonabile a quella pre-frattura. Ogni anno in Italia ameno 18.000 persone divengono completamente disabili a causa di una frattura dell'estremo prossimale del femore, con un notevole impatto sia in termine di sofferenza umana che di costi sociali. I costi complessivi per le fratture da osteoporosi nei paesi della Comunità Europea sono di circa 17 miliardi di dollari all'anno.

## CLINICAL EVIDENCES AND MOLECULAR DIFFERENCES BETWEEN BISPHOSPHONATES

Luigi Di Matteo, Luciano Di Battista, Maria Di Cicco, Ciro Lauriti, Raffaele Zicoella, Marco Gabini

*Complex Operative Unit of Rheumatology, Pescara (Italy)*

All classes of bisphosphonates demonstrate to reduce the risk of vertebral and non vertebral fractures, but they work in different ways (1-5). In fact, the different biochemical structure of bisphosphonates affect their pharmacological activity, especially the affinity for bone and the enzymatic inhibition of Farnesyl Diphosphate Synthase (FPPS). In particular, the presence of NOH grup, its geometry and the number of its bonds can modify these properties and change pharmacological activity of the single molecule (6). The question is if these molecular differences may be relevant in the clinical practice and so, in the future, may affect clinical decisions about treatment of osteoporosis.

## EVIDENZE CLINICHE E DIFFERENZE MOLECOLARI FRA I VARI BISFOSFONATI

Luigi Di Matteo, Luciano Di Battista, Maria Di Cicco, Ciro Lauriti, Raffaele Zicoella, Marco Gabini

*U.O.C. di Reumatologia, Pescara*

I bisfosfonati hanno dimostrato di ridurre significativamente il rischio fratturativo sia vertebrale che femorale, anche se in maniera diversificata per ciascuna molecola. Non ci sono, del resto, evidenze scientifiche di un effetto antifratturativo di classe dei bisfosfonati. Cio è anche desumibile dai diversi effetti da essi prodotti sulla microarchitettura ossea, sul rimodellamento osseo e sulla reversibilità dell'inibizione del rimodellamento osseo, da cui potrebbero scaturire le differenze di rilevanza clinica (1-5). Due componenti appaiono qualificare l'attività antiassorbitiva dei bisfosfonati: da una parte l'affinità per l'osso, dall'altra l'affinità di legame per l'enzima Farnesyl Diphosphate Synthase (FPPS). La diversa struttura molecolare dei vari bisfosfonati è in grado di condizionare entrambe: in particolare, la presenza del gruppo nitrogeno, il suo orientamento, l'angolo di legame che si forma tra N-H-O, la rigidità del legame e il numero di legami di N-H-O sono decisivi per l'affinità per l'osso e differenziano le varie molecole, sì da rendere lo ZOL il più affine seguito da ALN, IBN e RIS (6). Non è ancora ben chiaro in quale misura ciò abbia una ricaduta nella pratica clinica, ma è certo che tutte le conoscenze che si acquisiscono sulle caratteristiche molecolari e farmacologiche dei farmaci per l'osteoporosi e sul loro meccanismo di azione rappresentano un arricchimento culturale che in futuro potrebbero migliorare e indirizzare le nostre scelte terapeutiche.

### References/Bibliografia

1. Wallace, Orth, 2005.
2. Nancollas, Bone, 2005.
3. Dufresne, CTI, 2003.
4. Recker, Curr Med Res Op, 2005.
5. Recker, OI, 2004.
6. Ebetino FH et al., J Bone Miner Res 2005; 20 (Suppl 1): S259.

## **CAN “LESS FREQUENT DOSING” OF BISPHOSPHONATES ASSURE THE SAME SAFETY AND CLINICAL EFFICACY?**

**Stefano Gonnelli**

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

Patient adherence to the long-therapy needed to treat chronic diseases is notoriously poor. Factors that affect compliance and persistence to treatments for osteoporosis include adverse effects, dosing frequency, disease education, patient follow-up, and patient involvement in treatment decisions. Therefore, dosing is not the only factor affecting the persistence and compliance to therapy. Key factors for choosing a specific treatment for osteoporosis should be based on knowledge about safety and proven efficacy in reducing fragility fracture (vertebral, non vertebral, hip) of available therapies. However, a less frequent dosing with complete proven antifracture efficacy would help to improve patients' adherence.

Comparative studies have shown that oral bisphosphonates differ in their potential side effects indicating that the safety profile for each bisphosphonate must be established and assessed individually.

Fracture risk is the gold standard for judging the efficacy of osteoporosis therapies because fractures are the most serious health consequence of osteoporosis. The currently available oral bisphosphonates (risedronate, alendronate, ibandronate) have been shown to vary with respect to proven anti fracture efficacy at different skeletal sites, as well as different rapidity in fracture reduction.

In conclusion, a less frequent dosing with a proven vertebral, non vertebral, and hip anti-fracture efficacy, and optimal safety profile would give physicians another treatment option.

Recent clinical data have demonstrated that risedronate given at dosage of 75 mg for two consecutive days every month provides comparable efficacy and safety with respect to daily regimen, so representing an alternative option capable of increasing patients' adherence.

## **I REGIMI DI DOSAGGIO MENO FREQUENTI DEI BISFOSFONATI GARANTISCONO LA STESSA SICUREZZA ED EFFICACIA CLINICA?**

**Stefano Gonnelli**

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

Il problema della bassa aderenza al trattamento delle terapie croniche è caratterizzato da diversi elementi. I fattori che determinano la persistenza e la compliance alle terapie per l'osteoporosi includono: eventi avversi, frequenza delle somministrazioni, una adeguata informazione sulla patologia, “follow up” del paziente e coinvolgimento del paziente sulla decisione del trattamento. Ne deriva che la frequenza delle somministrazioni non è l'unico fattore determinante per la persistenza e la compliance alla terapia. La scelta della terapia per l'osteoporosi dovrebbe basarsi sulla conoscenza del profilo di sicurezza e dell'efficacia anti-fratturativa (vertebrale, non vertebrale, femorale). Una posologia meno frequente di un farmaco con documentata efficacia anti-fratturativa potrebbe contribuire a migliorare l'aderenza alla terapia.

Il rischio fratturativo è il “gold standard” per giudicare l'efficacia delle terapie per l'osteoporosi poiché le fratture sono la più drammatica conseguenza dell'osteoporosi. I bisfosfonati orali disponibili (risedronato, alendronato, ibandronato) hanno dimostrato differenti profili di efficacia antifratturativa nei diversi siti ossei e una diversa velocità di azione. Studi comparativi hanno evidenziato come i diversi bisfosfonati orali presentino specifici profili di sicurezza per quanto riguarda i possibili effetti collaterali a livello gastro-intestinale.

Un recente studio clinico ha dimostrato che il risedronato 75 mg, somministrato per due giorni consecutivi una volta al mese, presenta un'efficacia ed una tollerabilità sovrapponibili a quelle della somministrazione giornaliera. Pertanto la disponibilità di una formulazione mensile di risedronato può rappresentare un'opzione terapeutica capace di migliorare l'aderenza dei pazienti alla terapia.

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

*Simposio SIOMMMS*

“Modulazione del riassorbimento osseo:  
prospettive future”

MODERATORI: U. Senin, A. Teti

Venerdì 21 novembre 2008

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

## MECHANISMS OF REGULATION OF BONE RESORPTION

**Paolo Filippini**

*Division of Medicine, Hospital of Umbertide, Perugia (Italy)*

Regardless of cause, osteoporosis reflects a relative imbalance between osteoclastic (Oc) bone resorption and osteoblastic (Ob) bone formation. Thus, pharmacological inhibition of Oc is the mainly treatment not only of systemic bone loss, as occurs in menopause and with aging, but also in locally bone loss as occurs in periarticular bone in patients affected by rheumatoid arthritis (RA), in bone metastasis and in Paget's bone disease.

The Oc is a member of monocyte/macrophage family that differentiates in Oc under the action of two cytokines: the macrophage colony stimulating factor (M-CSF) and the receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL). Both are produced by the Ob and by precursors in the marrow stromal cells: they are essential to determine the survival of macrophages, their proliferation and differentiation in cells with Oc phenotype. Although RANKL is mainly expressed by mesenchymal cells of Ob lineage, under conditions of skeletal inflammation, such as in RA, it is produced in abundance by T lymphocytes.

TNF $\alpha$  also promotes Oc-genesis and it is probably the key cytokine mediating the periarticular bone loss of RA. Its main mechanism of action is to induce the production of RANKL in the inflamed joint but it is possible that in the course of intense disease activity, it acts directly stimulating Oc activity.

Once differentiated the Oc forms an intimate relationship with the bone surface via the  $\alpha$ v $\beta$ 3 integrin. As well as allowing the connection with the matrix, integrin transmits within Oc signals that promotes the formation of cytoskeleton: the actin ring and the ruffled board. The organized cytoskeleton generates an isolated microenvironment between the cell's plasma membrane and the bone surface in which mineral is mobilized by the acidic milieu and organic matrix is degraded by the lysosomal protease cathepsin K.

## MECCANISMI DI REGOLAZIONE DEL RIASSORBIMENTO OSSEO

**Paolo Filippini**

*Divisione di Medicina, Ospedale di Umbertide, Perugia*

Tutte le forme acquisite di osteoporosi (OP) riflettono un eccesso di attività osteoclastica (OC) rispetto alla osteosintesi degli osteoblasti (OB): è ovvio pertanto che l'inibizione farmacologica degli OC costituisca il mezzo principale per ostacolare la perdita di osso non solo nell'OP postmenopausale e senile ma anche nelle forme di osteolisi focale, come nell'artrite reumatoide (AR), nelle metastasi ossee e nella malattia ossea di Paget.

Gli OC sono membri della famiglia monocitico/macrofagica, che si differenziano in OC sotto l'azione di due citochine: il fattore che stimola le colonie dei macrofagi (M-CSF) ed il ligando del RANK (RANKL). Entrambi sono prodotti dagli OB e dai precursori presenti nelle cellule stromali del midollo: essi sono essenziale per determinare la sopravvivenza dei macrofagi, la loro proliferazione e la differenziazione in cellule ad habitus Oc. Sebbene in condizioni fisiologiche il RANKL sia espresso principalmente dalle cellule mesenchimali della linea OB, in condizioni di patologia infiammatoria dello scheletro, come nell'AR, esso viene prodotto in abbondanza anche dai T-linfociti.

Il TNF $\alpha$  è un potente attivatore della OC-genesi, e costituisce probabilmente la principale citochina che determina la perdita di osso periarticolare nell'AR. Il suo principale meccanismo d'azione consiste nello stimolare la produzione di RANKL, ma è possibile che in corso di intensa attività di malattia agisca direttamente stimolando l'attività OC.

Una volta differenziati, gli OC stabiliscono una stretta connessione con la superficie dell'osso tramite le integrine, in particolare la  $\alpha$ v $\beta$ 3. Oltre a consentire la connessione con la matrice, questa molecola trasmette all'interno degli OC segnali in grado di favorire la formazione del citoscheletro: l'anello di actina e il bordo arruffato. Il citoscheletro consente la realizzazione di un microambiente tra OC e superficie dell'osso ottimale per la dissoluzione del minerale ad opera dell'ambiente acido creato dalla immissione di ioni H $^+$  e per la degradazione della matrice proteica da parte dell'enzima lisosomiale catepsina K.

## **NEW SERMs**

**Stefano Lello**

*Endocrinological Gynecology and Pathophysiology of Menopause, IRCCS-IDI, "San Carlo" Hospital, Rome (Italy)*

The classic concept of Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) refers to a compound acting as agonist or antagonist according to a specific tissue. SERM activity is based on binding to estrogen receptor (ER), with subsequent conformational changes modulated by ER-associated proteins (coactivator or corepressor proteins), and following activation or suppression of gene transcription activity. First generation SERMs, as clomiphene or tamoxifen, are different in comparison with new SERMs for pharmacological activity or potential side effects (for example, risk of endometrial cancer with use of tamoxifen). After tamoxifen, other SERMs have been synthesized, as raloxifene, and, more recently, lasofoxifene, bazedoxifene, and arzoxifene. In particular, bazedoxifene seems to have a similar efficacy to raloxifene on bone tissue in preventing bone loss and reducing bone turnover.

## **I NUOVI SERMs**

**Stefano Lello**

*Ginecologia Endocrinologica e Fisiopatologia della Menopausa, IRCCS-IDI, Ospedale "San Carlo", Roma*

Il concetto classico del Modulatore Selettivo del Recettore Estrogenico (SERM) è quello di un composto che può esercitare effetti agonisti o antagonisti in base al tessuto considerato. L'attività SERM è basata sul legame del SERM al recettore estrogenico (ER), con i successivi cambiamenti conformazionali modulati dalle proteine associate ad ER, coattivatori o corepressori, con conseguente attivazione o repressione della attività di trascrizione genica. I SERMs di prima generazione, come clomifene o tamoxifene, differiscono dai nuovi SERMs per attività farmacologica e possibili effetti collaterali (per esempio, rischio di cancro endometriale con uso del tamoxifene). Dopo il tamoxifene, altri SERMs sono stati sintetizzati, come il raloxifene, e, più recentemente, il lasofoxifene, il bazedoxifene e l'arzoxifene. In particolare, il bazedoxifene sembra avere una efficacia simile al raloxifene sul tessuto osseo nel prevenire la perdita ossea e nel ridurre il turnover osseo.



## NOVEL POTENTIAL ANTI-RESORPTIVE TARGETS

**Simone Cenci**

*"San Raffaele" Scientific Institute and "Vita-Salute San Raffaele" University, Milan (Italy)*

The pathophysiology of bone-wasting disorders is still in part obscure. Recent advances in the basic biomolecular mechanisms controlling differentiation and activity of osteoclasts, unique bone resorbing cells, may lead to the identification of novel promising therapeutic targets against pathological bone resorption.

The recent dissection of mechanisms of cell differentiation and inter- and intra-cellular signaling shared by bone and adaptive immunity (osteimmunology) provided a novel framework to determine specific molecular targets (1-3). Of great importance is the characterization of the hematopoietic stem cell (HSC) and, more recently, of the skeletal stem cell (SSC, also referred to as stromal, mesenchymal), progenitors of osteoclasts and osteoblasts, respectively, and of their niches (4-10). Moreover, the first wide-scope geno-proteomic studies are successfully dissecting the molecular mechanisms that regulate osteoclast activity, unveiling potential tissue- and cell-specific targets (11, 12).

The integrated study of bone cell biology, stemness, and adaptive immunity promise to greatly expand our understanding of bone biology (1-3, 13-14), and to lead us to identify and validate new therapeutic targets, with key implications for the molecular and regenerative medicine of the skeleton.

## ALTRI POSSIBILI BERSAGLI DI INIBIZIONE OSTEOCLASTICA

**Simone Cenci**

*Istituto Scientifico "San Raffaele", Università "Vita-Salute San Raffaele", Milano*

Le terapie anti-riassorbitive disponibili nella pratica clinica non generano sempre risposte soddisfacenti. Ciò dimostra che la fisiopatologia delle principali malattie osteopenizzanti è ancora, in parte, oscura. In particolare, la storica difficoltà a studiare l'osteoclasta, responsabile dell'aumentato riassorbimento tipico delle principali malattie dello scheletro, ha in passato rallentato la comprensione dei meccanismi biomolecolari che regolano il rimodellamento osseo.

Tuttavia, recenti scoperte sul differenziamento delle principali cellule ossee e sui meccanismi che ne regolano l'attività hanno permesso di identificare nuovi bersagli per disegnare terapie più efficaci contro l'aumento patologico del riassorbimento osseo. Tra le scoperte più significative, la dissezione di numerosi meccanismi di differenziamento e di segnalazione inter- ed intra-cellulari condivisi da scheletro ed immunità adattativa. Da qui il concetto di *osteimmunologia*, che fornisce un nuovo modello interpretativo ed una chiave per identificare nuovi bersagli molecolari (1-3). Fondamentale, inoltre, è la recente caratterizzazione delle *cellula staminale ematopoietica (hematopoietic stem cell, HSC, progenitrice degli osteoclasti)* e *scheletrica (o stromale o mesenchimale, SSC, progenitrice degli osteoblasti)*, e dei relativi specifici compartimenti funzionali (*nicchie*) (4-10). Infine, i primi studi geno-proteomici *wide-scope* sugli osteoclasti stanno dissezionando con successo le vie molecolari che regolano la loro attività, permettendo l'identificazione di bersagli molecolari tessuto- e tipo cellulare-specifici (11, 12).

Lo studio integrato di biologia del tessuto scheletrico, staminalità ed immunità adattativa promettono, nel prossimo futuro, di ampliare grandemente la comprensione della biologia dell'osso (1-3, 13, 14), e di condurre ad identificare e validare nuovi bersagli terapeutici, con importanti ricadute per la medicina molecolare e rigenerativa dell'osso.

## References/Bibliografia

1. Takayanagi H. Nat Rev Immunol. 2007;7:292-304.
2. Wein MN, Jones DC, Glimcher LH. Immunol Rev. 2005;208:66-79.
3. Clowes JA, Riggs BL, Khosla S. Immunol Rev. 2005;208:207-227.
4. Zhang J, Niu C, Ye L, et al. Nature. 2003;425:836-841.
5. Calvi LM, Adams GB, Weibrecht KW, et al. Nature. 2003;425:841-846.
6. Arai F, Hirao A, Ohmura M, et al. Cell. 2004;118:149-161.
7. Stier S, Ko Y, Forkert R, et al. J Exp Med. 2005;201:1781-1791.
8. Adams GB, Chabner KT, Alley IR, et al. Nature. 2006;439:599-603.
9. Sacchetti B, Funari A, Michienzi S, et al. Cell. 2007;131:324-336.
10. Bianco P, Robey PG, Simmons PJ. Cell Stem Cell. 2008;2:313-319.
11. Shinohara M, Koga T, Okamoto K, et al. Cell. 2008;132:794-806.
12. Asagiri M, Hirai T, Kunigami T, et al. Science. 2008;319:624-627.
13. Cenci S, Toraldo G, Weitzmann MN, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100:10405-10410.
14. Grassi F, Tell G, Robbie-Ryan M, et al. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104:15087-15092.

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

*Simposio SIOMMMS*  
“Biomeccanica dello scheletro”

MODERATORI: F. Greco, M. Passeri

Venerdì 21 novembre 2008

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

## DETERMINANTS OF BONE FRAGILITY

**Sandro Giannini**

*University Hospital of Padua, Padua (Italy)*

Bone fragility is one of the most relevant clinical conditions, especially in the elderly. Bone fragility is the cause of skeletal fractures of dramatic clinical impact, in terms of morbidity and mortality and because of its devastating burden on the economy of the Health system. The determinants of bone fragility are under active scientific research from many years and the development of simple and easy to use systems to identify patients at risk could constitute the best way to address the problems of both preventive strategies and cost-effective therapeutic interventions. It is well-known that the reduction in bone density is easily measurable and the best way to predict fractures in the general population. Indeed, small reduction in bone mass are associated with exponential increases in fracture risk. However, bone density *per se* cannot completely explain fracture risk. Prevalent fractures are associated with a two- to four-fold increase in future fractures and they are probably the main risk factor for incident fractures. The aging process is, however, of great importance because is very frequently associated with general co-morbidity, risk to falls, use of drugs able to affect bone resistance to traumas and many others. Recently, some specific algorithms have been developed to readily measure the impact of combining multiple risk factors, with the aim to evaluate the complete pool of situations responsible for fracture occurrence. However, an excessive simplification of this very complex process may induce significant errors in managing this dramatic clinical issue.

## I DETERMINANTI DELLA FRAGILITÀ SCHELETRICA

**Sandro Giannini**

*Azienda Ospedaliera, Università degli Studi di Padova*

La fragilità ossea costituisce una delle condizioni patologiche di maggior rilievo, in particolare nella popolazione anziana. Essa è causa di fratture scheletriche di grande impatto clinico, sia in termini di morbidità che di mortalità, come anche di notevoli costi sociali e sanitari. I determinanti di fragilità sono uno degli aspetti su cui maggiormente si sono concentrati gli sforzi della ricerca scientifica degli ultimi anni: è evidente che poter disporre in modo chiaro dell'esatta cognizione di quali siano e quanto pesino i diversi fattori di rischio per frattura possa costituire la base più adeguata per generare strategie preventive mirate e individuare tempi e modi di intervento terapeutico appropriati e cost-effective. Da molto tempo è noto come la riduzione della densità delle ossa costituisca probabilmente il principale e certamente il più facilmente misurabile fattore di rischio per frattura. Piccole modificazioni della densità ossea si associano infatti ad un aumento esponenziale del rischio di frattura. Tuttavia, è altrettanto noto come la sola densità ossea non possa spiegare in modo completo la capacità dello scheletro di resistere ai traumi. La presenza di una pregressa frattura da fragilità aumenta di molte volte il rischio di nuove fratture e probabilmente si associa ad un rischio di ulteriore frattura maggiore rispetto alla sola riduzione della densità ossea. È poi evidente come l'età costituisca un aspetto fondamentale nel generare un elevato rischio di frattura: l'invecchiamento porta con sé molteplici fattori, quali la comorbidità, la propensione alle cadute, l'impiego di farmaci nocivi per lo scheletro ed altri ancora. La recente disponibilità di algoritmi in grado di combinare insieme i diversi fattori di rischio sembrerebbe poter costituire uno strumento semplice per individuare i soggetti a maggiore rischio. Tuttavia, una eccessiva semplificazione del processo clinico e decisionale basato su questi algoritmi può costituire una fonte di errore nella valutazione di una condizione così rilevante dal punto di vista patologico.

## BONE STRUCTURAL ADAPTATION TO MECHANICAL LOAD

**Giovanni Iolascon**

*Department of Orthopaedic, Traumatological, Rehabilitative and Plastic-Reconstructive Sciences,  
Second University of Naples, Naples (Italy)*

The relationship between form and function in bones, produced and maintained by mechanical forces, has been described for the first time by Julius Wolff, anatomist and orthopaedic surgeon. In his treatise "The Law of Bone Remodelling" (1892) he proposed the hypothesis that bone had the capacity to form and adapt its architecture in accordance with the externally applied loads (Wolff law). The orientations of the trabecular architecture correspond with the principal stresses lines.

Load on bone is sensed by osteocyte, that represent a real sense organ detecting the remodelling signal. Based on the "set-point", a reference value for the typical loading rate, the osteocytes send a biochemical messenger (the remodelling stimulus) to the bone surface, which regulates net bone resorption or formation by basic multicellular units of osteoclasts and osteoblasts. This is a feed-back mechanism because both increases and decreases in local bone mass affect the trabecular loading patterns, therefore the signal value. The adaptation process continue until equilibrium and a new set-point are reached. Bone adaptation response to load is dependent upon the magnitude of mechanical stimuli (mechanical deformation or strain). A minimum threshold mechanical stimuli is required to induce an osteogenic bone adaptation response. The bone adaptation response is in the form of lamellar or woven bone. The lamellar bone response results in layers of organized bone due to mechanical strain of less than 2000 microstrain. The formation of woven bone represents a rapid response to a mechanical strain greater than 3500 microstrain.

## ADATTAMENTI STRUTTURALI DELLO SCHELETRO AL CARICO MECCANICO

**Giovanni Iolascon**

*Dipartimento di Scienze Ortopediche, Traumatologiche, Riabilitative e Plastico-Ricostruttive, Il Università di Napoli*

Il legame che esiste tra forma e funzione dell'osso, indotto e mantenuto da forze meccaniche, è stato descritto per la prima volta da Julius Wolff, un famoso ortopedico ed anatomico tedesco che, nel suo trattato "The Law of Bone Remodelling" (1892), formulò l'ipotesi che l'osso avesse la capacità di adattare la propria architettura secondo i carichi che vi sono applicati (legge di Wolff). L'orientamento dei sistemi trabecolari corrisponde alle principali linee di stress.

Il carico sull'osso viene avvertito dall'osteocita, che rappresenta un vero organo di senso che rileva il segnale del rimodellamento. Basandosi su un determinato "set-point", un sistema di valori di riferimento relativi ai carichi comuni per quell'osso, l'osteocita manda un segnale biochimico (lo stimolo di rimodellamento) alla superficie ossea, regolando il riassorbimento o la formazione di osso attraverso le "basic multicellular units", costituite da osteoclasti ed osteoblasti. Il sistema è con controllo a feedback, poiché sia l'incremento che la riduzione della massa ossea locale modificano la struttura trabecolare e quindi il sistema sensoriale di rilevamento del carico. Il processo di adattamento continua finché non viene raggiunto un nuovo set-point. La risposta di adattamento dell'osso al carico dipende dalla magnitudo dello stimolo meccanico (deformazione meccanica o strain). È comunque richiesto uno stimolo minimo affinché si determini risposta osteogenetica. Quest'ultima è rappresentata da formazione di osso lamellare o embrionale. La risposta appositiva di osso lamellare si realizza con deformazioni meccaniche inferiori a 2000 microstrain, mentre se la deformazione è maggiore di 3500 microstrain evoca una risposta di formazione di osso embrionale disorganizzato architettonicamente ma producibile con maggiore rapidità.

**THE EFFECTS OF BONE-FORMING AGENTS ON BIOMECHANICAL COMPETENCE OF BONE:  
FROM BENCH TO BEDSIDE**

**D. Felsenberg**

ABSTRACT NON PERVENUTO / NOT RECEIVED

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

## IMAGING IN FRACTURE RISK CONFIRMATION

**Giuseppe Guglielmi**

*Chair of Radiology, University of Foggia, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" Hospital, San Giovanni Rotondo, Foggia (Italy)*

Osteoporosis and the incidence of fractures associated with the condition may become one of the most pressing public healthcare issues of the 21<sup>st</sup> century, according to several independent studies.

In 1996 Osteoporosis Care Guidelines introduced the concept of using bone mineral density (BMD) results to assign an individual to one of three World Health Organization (WHO) categories: normal, osteopenia or osteoporosis. It was proposed that an individual's WHO classification would serve as an indicator of fracture risk and could be used to determine treatment. Vertebral fractures are the most common consequence of osteoporosis, occurring in a substantial portion of the post-menopausal population. Most vertebral fractures, however, are not clinically recognized, and can accumulate silently. Clinical guidelines recognize the importance of vertebral fractures, along with BMD, as the key risk factors for use in patient evaluation. However, while BMD is widely used in patient evaluation, radiologic assessment of vertebral fractures is commonly not performed, or if performed, is inadequately standardized and interpreted. Vertebral fractures suspected on clinical evaluation require radiologic confirmation based on a semiquantitative assessment or a quantitative measurement of vertebral dimensions (e.g., vertebral morphometry). Lateral spine images, obtained with fan-beam DXA systems, offer a potential alternative to radiographs for vertebral fracture diagnosis. This is important because vertebral fracture status is frequently unknown at the time of patient evaluation with bone densitometry. A strong overall agreement was found between visual evaluation of DXA images and radiographic results. By understanding the clinical principles of osteoporosis diagnosis and management and by adopting the radiologic guidelines for assessing vertebral fractures, radiologists and clinicians worldwide can contribute substantially to reducing the consequences of this important disease.

## LA DIAGNOSTICA PER IMMAGINI NELLA DEFINIZIONE DEL RISCHIO DI FRATTURA

**Giuseppe Guglielmi**

*Cattedra di Radiologia, Università degli Studi di Foggia, Ospedale IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)*

L'osteoporosi e l'incidenza di fratture associata a tale condizione possono diventare, secondo diversi studi, uno dei più importanti problemi socio-sanitari del 21° secolo.

Nel 1996 le Linee-Guida per l'Osteoporosi hanno suggerito di utilizzare i risultati della densità minerale ossea (BMD) per assegnare ogni singolo paziente ad una delle tre categorie individuate dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS): condizione normale, osteopenia od osteoporosi. È stato proposto che l'appartenenza di ciascun paziente ad ogni singola categoria OMS potrebbe servire come indicatore del rischio di frattura e quindi essere utilizzata per determinarne il trattamento preventivo. Le fratture vertebrali sono la conseguenza più comune dell'osteoporosi con una maggiore incidenza nella popolazione femminile nel periodo post-menopausale. La maggior parte delle fratture vertebrali, tuttavia, non sono facilmente riconoscibili da un punto di vista clinico, evolvendo in alcuni casi anche in modo asintomatico. Le maggior parte delle linee guida cliniche riconoscono l'importanza delle fratture vertebrali, e quindi la valutazione della BMD, come i principali indicatori di rischio per un corretto inquadramento clinico del paziente. Tuttavia, mentre il calcolo della BMD è ampiamente usato in ambito clinico, uno studio radiologico delle fratture vertebrali non è comunemente eseguito di routine o, se effettuato, non è adeguatamente standardizzato e interpretato.

Le fratture vertebrali sospettate dall'esame clinico-radiologico richiedono la conferma sulla base di una valutazione semiquantitativa o di una misurazione quantitativa delle dimensioni vertebrali (ad esempio, mediante analisi morfometrica). Un radiogramma laterale della colonna vertebrale, ottenuto con scanner DXA, offre una potenziale alternativa alle radiografie per la diagnosi di frattura vertebrale. Ciò è importante perché le fratture vertebrali risultano spesso sconosciute da una valutazione del paziente mediante densitometria ossea. Una valida concordanza è stata riscontrata tra valutazione di immagini DXA e risultati radiografici. Con la comprensione dei principi clinici per la diagnosi e il trattamento dell'osteoporosi e con l'adozione di linee-guida radiologiche per la valutazione delle fratture vertebrali, i radiologi e i clinici di tutto il mondo possono contribuire notevolmente a ridurre le conseguenze di questa importante malattia.



*Simposio*  
“Efficacia e praticità:  
i cardini del trattamento dell’osteoporosi”

MODERATORI: G. Minisola, S. Papapoulos

Venerdì 21 novembre 2008

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

*Con il contributo educativo non vincolante di Roche*

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

## TREATMENT OF OSTEOPOROSIS: STATE OF THE ART

**Socrates Papapoulos**

*Department of Endocrinology & Metabolic Diseases, Leiden University Medical Center, The Netherlands*

The aim of any intervention in osteoporosis is the prevention of fractures in patients who have not yet fractured or of the progression of the disease in patients who have already sustained a fragility fracture. The management of patients with osteoporosis consists of general measures, non-pharmacological and pharmacological interventions. Non-pharmacological interventions aim at reducing the frequency and impact of falls while the most important of the general measures is the correction of deficiencies in vitamin D and calcium which should be the first step in management. The effects of pharmacological interventions are above those obtained with vitamin D and calcium as in most clinical trials these were given to patients treated with placebo. The evidence of antifracture efficacy of pharmacological interventions varies among available agents and for treatment decisions the highest level of evidence should be selected.

Therapies of chronic diseases should be efficacious, convenient for the patient and devoid of side effects. In daily practice, the risk of serious outcomes and the preference of patients as well as the cost of the interventions should also be considered. The pathophysiological basis of osteoporosis provides the rationale for the use of interventions that either reduce bone resorption and turnover or stimulate bone formation. Several antiresorptive treatments are used in the treatment of osteoporosis while PTH is the only anabolic therapy currently available (1-34 and 1-84 peptides). Evidence for efficacy and safety from controlled studies has been obtained for up to 10 years for antiresorptives and up to 2 years for PTH, while short-term head-to-head studies with surrogate endpoints have also been performed. Such studies illustrate the different mechanism of action of the two types of interventions but do not allow any conclusions about any potential differences in antifracture efficacy. These considerations are reflected in recommendations of several regulatory authorities. It is also frequently assumed that antiresorptives should be given mainly to patients with high bone turnover while anabolics should be reserved for patients with low bone turnover. However, analyses of the results of trials with bisphosphonates and PTH 1-34 indicated that the antifracture efficacy of these agents is independent of prevalent rates of bone turnover. Further analysis of the pharmacodynamic responses to these treatments, reveal distinct patterns with attainment or not of steady-states that provide the basis for the design of regimens with the use of both types of therapies, in some patients at least. Such therapeutic approaches need to be explored further and their efficacy in reducing fracture risk, their safety as well as their cost-effectiveness need to be evaluated.

## TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI: STATO DELL'ARTE

**Socrates Papapoulos**

*Department of Endocrinology & Metabolic Diseases, Leiden University Medical Center, The Netherlands*

L'obiettivo di ogni tipo di trattamento dell'osteoporosi è la prevenzione di fratture in pazienti che non ne hanno mai avute e della progressione della malattia in quelli che hanno già sofferto di una frattura da fragilità. La gestione dei pazienti osteoporotici integra provvedimenti di ordine generale e interventi farmacologici e non. Gli interventi non farmacologici sono finalizzati a ridurre la frequenza e le conseguenze delle cadute mentre il più importante provvedimento generale è la correzione dei deficit di vitamina D e calcio, che deve essere il primo passo terapeutico. Gli effetti degli interventi farmacologici sono superiori a quelli ottenibili con vitamina D e calcio, che nella maggior parte dei trial clinici sono somministrati ai pazienti trattati con placebo. L'evidenza dell'efficacia antifratturativa degli interventi farmacologici varia per i diversi farmaci disponibili e nella scelta terapeutica occorre dare la preferenza al più alto livello di evidenza. Le terapie di malattie croniche debbono essere efficaci, ben accette dal paziente e prive di effetti collaterali. Nella pratica quotidiana bisogna tener conto anche del rischio di possibili gravi conseguenze e delle preferenze del paziente, oltre che dei costi del trattamento. La fisiopatologia dell'osteoporosi costituisce il razionale per la scelta di interventi in grado sia di ridurre il riassorbimento e il turnover osseo sia di stimolare la neoformazione ossea. Numerosi farmaci antiriassorbitivi sono utilizzati nella terapia dell'osteoporosi mentre il PTH (peptidi 1-34 e 1-84) è il solo trattamento anabolico attualmente disponibile. Con studi controllati sono state ottenute evidenze di efficacia e sicurezza fino a 10 anni per gli antiriassorbitivi e fino a 2 anni per il PTH; sono stati realizzati anche studi head-to-head a breve termine con endpoint surrogati. Tutti questi studi hanno evidenziato i differenti meccanismi d'azione dei due tipi di approccio farmacologico ma non hanno portato a conclusioni definitive su potenziali differenze nell'efficacia antifratturativa. Queste considerazioni si riflettono nelle raccomandazioni di molte autorità regolatorie. Inoltre, spesso si presume che gli antiriassorbitivi debbano essere prescritti soprattutto a pazienti con elevato turnover mentre i farmaci anabolici dovrebbero essere riservati a pazienti con basso turnover. Le valutazioni dei risultati dei trial sull'impiego di bisfosfonati e PTH 1-34 indicano che l'efficacia antifratturativa di questo agenti farmacologici è indipendente dalla velocità prevalente del turnover osseo. Inoltre, l'analisi delle risposte farmacodinamiche a questi trattamenti dimostra l'esistenza di pattern diversi, con o senza raggiungimento dello steady-state, dato che rappresenta la base per pianificare regimi terapeutici che prevedano l'impiego di entrambi i tipi di terapia, almeno in pazienti selezionati. Questi approcci terapeutici necessitano di ulteriori studi e la loro efficacia nel ridurre il rischio di fratture, la loro sicurezza e anche il loro rapporto costo-efficacia devono ancora essere validati.

**ADERENZA AL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI:  
LA REALTA DEL MEDICO E LA PERCEZIONE DEL PAZIENTE**

**M. Varena**

ABSTRACT NON PERVENUTO / NOT RECEIVED

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

## THE EVOLUTION IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS: A RATIONALE FOR THE DEVELOPMENT OF A INTERMITTENT SCHEDULE FOR BISPHOSPHONATES

Francesco Bertoldo

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

Daily oral administration of alendronate and risedronate have been shown to reduce the risk of vertebral and non-vertebral fractures and once-weekly regimens with these amino-bisphosphonates (N-BP) are pharmacologically equivalent in the treatment for postmenopausal osteoporosis. However the inconvenience of frequent dosing negatively influences long term adherence to therapy. Regimen with less frequent dosing schedule and treatment-free interval longer than 1 week present an attractive option and more convenient for osteoporosis patients. Pharmacokinetics/pharmacodynamic models for response to BP have been studied and have been used in the design of BP regimens with long drug-free intervals referred as intermittent or cyclical regimens. They require high potency agents, as ibandronate, which can be given at low effective doses and that also have a good tolerability. The preclinical pharmacokinetics and pharmacology of ibandronate have been extensively explored in a large preclinical development program involving various animal models of human osteoporosis. The efficacy of intermittent administration of subcutaneous and intravenous ibandronate has been demonstrated in various animal models with estrogen depletion and corticosteroid osteoporosis. Comparing continuous and intermittent treatment schedules indicate similar efficacy when the same cumulative dose is applied over the duration of the study. These studies with ibandronate illustrate the concept that the total cumulative dose of bisphosphonates administered determines the response, independent of whether the dose is given daily or less frequently in a give time period. To be efficacious, intermittent BP regimens have to provide persistence of effect during interval between doses. Important factors for determining efficacy and the magnitude of response are the doses given, the length of the interval between doses, and the underlying bone turnover rate. In addition to dose and schedule of administration, the degree of binding of individual BP to bone has also been proposed as a contributing factor to both the potency and persistence of action of BP. Recent result from *in vitro* hydroxyapatite-binding assays have revealed unexpected differences among the BP used clinically. Although these results may lead to new insight into explaining the differences among BP, the factors that determine the potency, avidity and persistency of action of different BP under clinical conditions need further researches.

## EVOLUZIONE DEL TRATTAMENTO DELL'OSTEOPOROSI: RAZIONALE PER LO SVILUPPO CLINICO DI TRATTAMENTI INTERMITTENTI CON I BISFOSFONATI

Francesco Bertoldo

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

Le formulazioni orali di alendronato e risedronato hanno dimostrato la loro efficacia clinica nel ridurre significativamente il rischio di fratture vertebrali e non-vertebrali nell'osteoporosi postmenopausale. Le somministrazioni giornaliere e settimanale si sono dimostrate equivalenti. Tuttavia, sebbene la somministrazione settimanale sia più conveniente rispetto alla giornaliera, comunque la frequenza della somministrazione influenza negativamente l'aderenza a lungo termine alla terapia e quindi una frequenza di somministrazione più protratta di una settimana appare come una buona possibilità per migliorare la compliance dei pazienti. Gli studi di farmacodinamica/farmacocinetica su ibandronato hanno permesso di disegnare su una base razionale schemi di somministrazione protratti che oggi vengono definiti ciclici o intermittenti. Per poter ipotizzare uno schema posologico intermittente sarà necessario utilizzare bisfosfonati potenti, anche per poter somministrare dosi contenute per rispettare la tollerabilità gastrica, se somministrati per os. I dati preclinici di farmacodinamica/farmacocinetica per ibandronato sono stati provati in un ampio programma sperimentale con somministrazioni intermittenti sottocute ed endovena *in vivo* su modelli animali di osteoporosi da privazione estrogenica e cortisonica con dimostrazione di efficacia sul turnover osseo, sulla massa ossea e sui parametri biomeccanici e qualitativi del tessuto osseo. L'aspetto più interessante che ne è risultato è l'equivalenza di efficacia clinica tra la somministrazione continuativa ed intermittente, quando vi era equivalenza nella dose cumulativa somministrata. La dose cumulativa sembra quindi l'elemento determinante che condiziona l'equivalenza di efficacia con la dose continuativa. Per essere ugualmente efficaci rispetto alla dose continuativa i bisfosfonati somministrati in maniera intermittente devono mantenere l'efficacia nell'intervallo tra le somministrazioni. I meccanismi che permettono di mantenere l'effetto tra le somministrazioni non sono chiaramente noti, anche se l'elemento chiave sembra essere una complessa interrelazione tra dose, potenza del farmaco, lunghezza dell'intervallo e turnover scheletrico del paziente. Recentemente sono emersi nuovi elementi che potrebbero giocare un ruolo nel mantenere un efficace effetto con la somministrazione dilazionata del farmaco ed in particolare le caratteristiche di affinità per il tessuto minerale che sono risultate significativamente differenzianti i vari bisfosfonati. Il rationale per lo sviluppo di schemi posologici intermittenti basato su evidenze di farmacocinetica e farmacodinamica e di efficacia in modelli animali è ormai definito, così come l'efficacia clinica nell'uomo, anche se i precisi meccanismi per cui questo si realizza richiedono ulteriori studi.

## IBANDRONATE: NEW CLINICAL EVIDENCES

**Sandro Giannini**

*University Hospital of Padua, Padua (Italy)*

Ibandronate is an effective and potent aminobisphosphonate, even when used intermittently. Ibandronate was able to reduce the risk of vertebral fracture in osteoporotic women, both when administered on a daily basis or intermittently, for the first time demonstrating that a bisphosphonate is able to affect fracture risk not only when administered daily. The population studied was at low risk of non-vertebral fractures. Mainly because of this ibandronate was able to reduce the risk of non-vertebral fractures only in patients with a higher risk, i.e. in those subjects with basal T-score of the femoral neck  $< -3.0$ . In this post-hoc analysis the risk was reduced by 69% ( $p = 0.012$ ). Following these results, another two-year study (MOBILE) has been carried out to assess the non-inferiority of three different monthly regimens of oral ibandronate (50 + 50 mg on two consecutive days or 100 mg on a single day or 150 mg on a single day) as compared to the daily administration (2.5 mg) in osteoporotic women on the modifications of lumbar spine BMD. The non-inferiority was thus demonstrated for all the monthly groups, with the 150 mg monthly being superior as compared to the daily regimen ( $p = 0.002$ ). More recently, further analyses aimed to evaluate the different response to different cumulative annual bioavailable ibandronate doses (irrespective of the route of administration, i.e. oral or i.v.) have shown that an exposition to annual doses  $> 10$  mg of ibandronate are associated with a large and significant reduction even as far as non vertebral fractures are concerned, both with respect to placebo and patients treated with lower drug amounts.

## IBANDRONATO: LE NUOVE EVIDENZE CLINICHE

**Sandro Giannini**

*Azienda Ospedaliera, Università degli Studi di Padova*

Ibandronato è un potente aminobisfosfonato di comprovata efficacia. Uno studio prospettico ha infatti dimostrato l'efficacia di ibandronato orale nel ridurre il rischio di fratture vertebrali in donne affette da osteoporosi post-menopausale, sia per somministrazione giornaliera (2.5 mg) che intermittente (20 mg a giorni alterni per i primi 24 giorni di ogni ciclo di 3 mesi), dimostrando per la prima volta l'efficacia di un bisfosfonato orale nel ridurre il rischio fratturativo anche quando somministrato con un intervallo libero da farmaco maggiore di 2 mesi. I dati di un'analisi post hoc hanno evidenziato che il regime giornaliero è risultato in grado di ridurre significativamente il rischio di fratture non vertebrali in un sottogruppo di pazienti ad alto rischio (T-score del collo del femore  $< -3.0$ ) del 69% ( $p = 0.012$ ). A seguito di questi risultati, un ampio studio (MOBILE) ha indagato prospetticamente la non inferiorità di tre regimi mensili di Ibandronato orale (50 + 50 mg [singole dosi in giorni consecutivi], 100 mg [in un unico giorno] e 150 mg [in un unico giorno]) rispetto a quello giornaliero (2.5 mg), in termini di variazione della BMD della colonna lombare. La non inferiorità rispetto a tale regime è stata dimostrata per tutti i regimi mensili, con una superiorità dimostrata prospetticamente per il dosaggio di 150 mg ( $p = 0.002$ ). In corrispondenza di tutti i siti femorali sono stati osservati considerevoli incrementi della BMD, con i maggiori aumenti ottenuti nel gruppo trattato con 150 mg. Più recentemente, analisi successive condotte valutando la diversa risposta antifratturativa in ragione della dose complessiva di esposizione al farmaco, senza relazione con la modalità di assunzione (orale o endovena), hanno evidenziato come una esposizione ad un dosaggio biodisponibile di ibandronato annuo  $> 10$  mg sia in grado di ridurre in modo ampiamente significativo il rischio di fratture non vertebrali sia in relazione al placebo che ai soggetti che avevano ricevuto dosi più basse del farmaco.