

Lettere

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI

SKELETAL STEM CELLS IN THE HUMAN BONE MARROW: BIOLOGY AND POTENTIAL APPLICATIVE USE

Paolo Bianco

University "La Sapienza" of Rome, Rome (Italy)

Skeletal stem cells, the existence of which was postulated back in the 70's, have now been directly identified in the human bone marrow as subendothelial adventitial cells in the sinusoids. The definition of their surface phenotype also makes it possible their prospective isolation and controlled use. These cells represent a pivotal experimental model for investigating disease mechanisms in bone, and for the development of innovative strategies for pharmacological, cellular and gene therapy.

CELLULE STAMINALI SCHELETRICHE NEL MIDOLLO OSSEO UMANO: BIOLOGIA E POTENZIALI APPLICAZIONI

Paolo Bianco

Università degli Studi "La Sapienza", Roma

Le cellule staminali scheletriche del midollo osseo umano, dimostrate da evidenze sperimentali a partire dagli anni '70, sono state identificate e caratterizzate fenotipicamente, così da renderne possibile l'isolamento prospettico e l'uso sperimentale e clinico controllato. La loro identificazione ha permesso di riconoscerne la natura vascolare, e di reinterpretarne alcune proprietà biologiche come l'auto-rinnovamento. Le cellule staminali dello scheletro forniscono un importante modello sperimentale per la comprensione dei meccanismi di malattia in una varietà di patologie scheletriche, e uno strumento innovativo per lo sviluppo di terapie farmacologiche, cellulari e geniche.

T CELLS: UNEXPECTED PLAYERS IN THE BONE LOSS INDUCED BY ESTROGEN DEFICIENCY AND PTH

Roberto Pacifici

Division of Endocrinology, Metabolism and Lipids, Department of Medicine, Emory University, Atlanta, Georgia (USA)

T cells have the capacity to secrete cytokines known to regulate osteoclast (OC) formation and activity. T cells are also known to express receptors for both estrogen and PTH, and alterations of T cell function have been described in postmenopausal women and patients with severe hyperparathyroidism. We have reported that ovariectomy (ovx) fails to induce the loss of both cortical and trabecular bone in T cell deficient nude mice while does so in WT mice and T cell reconstituted nude mice. We have now confirmed these findings in WT mice depleted of T cells via injection of anti T cells antibodies and using the novel inhibitor of costimulation Abatacept (CTLA-4 Ig). CTLA-4 Ig binds to human and murine CD80 and CD86 blocking their interaction with CD28, promoting anergy and T cell apoptosis. Therefore, CTLA-4 Ig is a potent suppressor of T cell activation *in vivo*. We have found that CTLA-4 prevents the increase in T cell activation induced by ovx. Attesting to the relevance of T cell activation for ovx induced bone loss, both T cell depletion and CTLA-4 Ig treatment completely prevented the loss of both cortical and trabecular bone induced by ovx. Studies were also conducted to evaluate the role of T cells in the effects of both intermittent PTH (iPTH) and continuous PTH (cPTH) treatment. We found that cPTH does not stimulate bone resorption, nor induces cortical bone loss in nude mice, TCRbeta ^{-/-} mice, WT mice depleted of T cells and WT mice treated with CTLA-4 Ig. Thus, T cells are required for PTH to induce cortical bone loss. We also found that iPTH induces a greater increase in bone formation rate, osteoblast differentiation and trabecular bone volume in WT than in T cell deficient mice. T cells mediate both ovx and cPTH induced bone loss through T cell expressed CD40L. This receptor binds to stromal cells expressed CD40 and endows SCs with the capacity to support OC formation. In contrast, T cell potentiate the anabolic activity of iPTH by activating the Wnt pathway. *In summary*, the data demonstrate that T cells play a pivotal role in the mechanism of ovx and PTH induced bone loss in both WT mice and genetic strains lacking T cells. The finding that T cell mediates the catabolic effect of cPTH and potentiates those of iPTH provides a new paradigm for T cells as an essential target of PTH in bone.

LINFOCITI T: ATTORI INATTESI NELLA PERDITA DI TESSUTO OSSEO INDOTTA DA CARENZA DI ESTROGENI E DAL PTH

Roberto Pacifici

Division of Endocrinology, Metabolism and Lipids, Department of Medicine, Emory University, Atlanta, Georgia (USA)

I linfociti T secernono citochine che regolano la formazione e l'attività degli osteoclasti (OC) ed esprimono recettori sia per gli estrogeni sia per il PTH; alterazioni della funzionalità dei linfociti T sono state dimostrate in donne in postmenopausa e in pazienti con grave iperparatiroidismo. Il nostro gruppo ha dimostrato che l'ovariectomia (ovx) non induce perdita di osso corticale o trabecolare in topi con immunodeficienza di cellule T (topi nudi, *nude mice*) mentre ciò avviene nei topi WT (*wild type*, selvaggi) e in quelli nudi in cui sia stata ricostituita la popolazione di linfociti T. Recentemente abbiamo confermato questi risultati in topi WT privati dei linfociti T mediante iniezione di anticorpi anti-linfociti T e la somministrazione di abatacept (CTLA-4 Ig), un nuovo inibitore della costimolazione linfocitaria. CTLA-4 Ig si lega alle cellule T CD80 e CD86 umane e murine, bloccando la loro interazione con le CD28 e inducendo anergia e apoptosi dei linfociti T. CTLA-4 Ig è dunque un potente soppressore *in vivo* dell'attività dei linfociti T. Abbiamo potuto dimostrare che CTLA-4 Ig previene l'attivazione dei linfociti T indotta dalla ovx. Confermata l'importanza dell'attivazione dei linfociti T nella perdita di tessuto osseo indotta dall'ovx, si è potuto dimostrare che sia la deplezione dei linfociti T sia il trattamento con CTLA-4 Ig prevengono completamente la perdita di osso corticale e trabecolare dovuta alla ovx. Altri studi sono stati realizzati per valutare il ruolo dei linfociti T nell'estrinsecazione degli effetti della somministrazione intermittente (iPTH) o continua (cPTH) di PTH. Abbiamo verificato che il cPTH non stimola riassorbimento osseo né induce perdita di tessuto osseo nei topi nudi, nei topi privi del recettore beta per le cellule T (TCRbeta ^{-/-}) e nei WT privati dei linfociti T o trattati con CTLA-4. Pertanto i linfociti T sono necessari affinché il PTH induca perdita di osso corticale. Abbiamo anche dimostrato che l'iPTH determina un incremento maggiore della formazione di tessuto osseo, della differenziazione osteoblastica e del volume dell'osso trabecolare nei topi WT rispetto ai topi con immunodeficit di cellule T. I linfociti T modulano la perdita ossea indotta da ovx e cPTH attraverso la sottopopolazione cellulare che esprime il recettore CD40L, recettore che si lega a cellule stromali CD40-positive inducendone la produzione di citochine solubili in grado di promuovere la formazione di osteoclasti. Viceversa, i linfociti T potenziano l'attività anabolica dell'iPTH attraverso la via metabolica Wnt. In sintesi, i nostri risultati dimostrano che i linfociti T giocano un ruolo fondamentale nella patogenesi della perdita ossea indotta da ovx e PTH sia nei topi WT sia nei ceppi genetici privi di cellule T. La dimostrazione che i linfociti T mediano gli effetti catabolici del cPTH e potenziano quelli dell'iPTH fornisce un nuovo schema metabolico in cui le cellule T rappresentano un bersaglio essenziale dell'azione del PTH sull'osso.

OSTEOPOROSIS IN THE NEW MILLENNIUM: COMPETITION FOR HEALTHCARE RESOURCES

Jean-Yves Reginster

University of Liège, Liège (Belgium)

Osteoporosis is widely recognised as a major public health concern. It is defined as a systematic skeletal disease characterised by bone mass and micro-architectural deterioration of bone tissue, with a consequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture. Common sites for osteoporotic fracture are spine, hip, distal forearm and proximal humerus. The remaining lifetime probability in women at the menopause for fracture at any of these sites exceeds that of breast cancer (approximately 12%) and the likelihood of a fracture at any of these sites is 40% or more in developed countries, a figure close to the probability of coronary heart disease. In the year 2000, there were estimated to be 620.000 new fractures at the hip, 574.000 at the forearm, 250.000 at a proximal humerus and 620.000 clinical spine fractures in men and women aged 50 years or more in Europe. These fractures accounted for 34.8% of such fractures worldwide. Collectively, all osteoporotic fractures accounted for 2.7 million fractures in men and women in Europe, at a direct cost of 36 billion euros. It is also widely recognised that osteoporosis and the consequent fractures are associated with increased mortality, with the exception of forearm fractures. Mortality among hip fracture patients is high, both during admission (4% to 7% and after discharge; 6% to 10% one month after admission; 13% to 17% three months after admission). Twelve months after admission, mortality rates in Europe and North America span a range from 18% to 20-25%. Men have a higher mortality than women. The International Osteoporosis Foundation guidelines, suggest that a value of 0.797 should be considered, for loss in QALY attributable to a hip fracture during the first year. Among the studies conducted more recently than these guidelines, the annual loss in QALY was calculated at 0.83 at twelve months. The financial burden of hip fractures has been investigated in various countries and settings. The average direct cost of a hip fracture, in five European countries, was valued at 9.674 euros (2002). In a societal perspective, most of the authors consider that direct cost account for 27-66% of the overall expenses related to the global management of hip fracture. When adjusting for 2006, the most recent assumption for the direct costs linked to hospitalisation following a hip fracture were estimated between 9.277 euros and 17.117 euros. Osteoporosis should, subsequently, be considered as a first-line priority, for health resources allocation, in a cost-conscious perspective of the management of chronic disorders.

L'OSTEOPOROSI NEL NUOVO MILLENNIO: LA CRESCENTE DOMANDA DI RISORSE SANITARIE

Jean-Yves Reginster

Università di Liège, Liège (Belgium)

L'osteoporosi è unanimemente considerata come uno dei maggiori problemi di salute pubblica. È definita come una patologia sistemica dell'apparato scheletrico caratterizzata da un deterioramento della massa e della microarchitettura del tessuto osseo, con conseguente incremento della fragilità ossea e della suscettibilità alle fratture. Sedi comuni di frattura osteoporotica sono la colonna vertebrale, il femore, l'avambraccio e l'omero prossimale. Al momento della menopausa le probabilità di una donna di andare incontro nel resto della sua vita a una frattura in una qualunque di queste sedi sono superiori del 12% circa a quelle di sviluppare un tumore mammario. Nei paesi industrializzati la probabilità di frattura in una delle sedi suddette è del 40% e oltre, analoga a quella di cardiopatia coronarica. Nel 2000 sono state stimate in Europa 620.000 nuove fratture di femore, 574.000 dell'avambraccio, 250.000 dell'omero prossimale e 620.000 fratture vertebrali cliniche in uomini e donne di età ≥ 50 anni. Queste fratture costituiscono il 34,8% di tutti gli eventi fratturativi dello stesso tipo verificatisi nel mondo. Complessivamente in Europa, tra uomini e donne, si stima un totale di 2,7 milioni di fratture osteoporotiche con costi diretti per 36 miliardi di euro. È inoltre ampiamente dimostrato che l'osteoporosi e le fratture conseguenti si associano a un incremento della mortalità, con la sola eccezione delle fratture dell'avambraccio. Alta è la mortalità dei pazienti con frattura di femore sia durante il ricovero (4-7%) sia dopo la dimissione: 6-10% nel primo mese, 13-17% nei tre mesi successivi alla dimissione. Dodici mesi dopo la dimissione, le percentuali di mortalità in Europa e Nord America variano dal 18 al 20-25%. Gli uomini hanno una mortalità più elevata delle donne. Le linee guida dell'International Osteoporosis Foundation indicano per la frattura di femore un valore di 0.797 di riduzione della QALY nel primo anno. Studi più recenti stimano dello 0.83 la perdita annuale di QALY a 12 mesi. L'impatto economico delle fratture di femore è stato valutato in paesi e contesti diversi. Il costo medio di una frattura di femore è stato calcolato, in cinque paesi europei, in 9.674 euro (2002). In una prospettiva sociale, la gran parte degli autori ritiene che i costi diretti costituiscano dal 27 al 66% dei costi totali correlati alla gestione globale della frattura di femore. Aggiustamenti per il 2006 portano a una valutazione più aggiornata, tra i 9.277 e i 17.117 euro, dei costi diretti conseguenti all'ospedalizzazione per una frattura di femore. L'osteoporosi deve essere dunque considerata una priorità assoluta per l'allocazione delle risorse, in una più generale prospettiva di gestione delle malattie croniche che tenga conto dei costi correlati.

CIRCULATING OSTEOBLASTS: PHYSIOPATHOLOGY SIGNIFICANCE

Elmo Mannarino, Gianluigi Fabbriciani, Anna Maria Scarponi, Matteo Pirro

Institute of Internal Medicine, Angiology and Arteriosclerosis Diseases, University of Perugia, Perugia (Italy)

Local bone marrow and periosteum are known to contribute to osteogenic cells, but another possible source of osteogenic cells is homing through systemic circulation. It has been found that 1-2% of mononuclear cells in peripheral blood of adult human subjects were positive for osteocalcin, and/or bone-specific alkaline phosphatase and it has been demonstrated that osteoblasts may transit through systemic circulation in order to contribute to new bone formation and fracture repair. These cells formed mineralized bone *in vitro* and *in vivo*, thus confirming they were osteoblast cells. Although most studies have already confirmed the contribution of local osteogenic cells to bone formation, recent focus has been also directed at the possible contribution of osteogenic cells that may gain access to the bone formation site through systemic circulation. The prevalence of cells expressing osteocalcin was fivefold greater in adolescent boys than in adults, thus suggesting a role of these osteoblast cells in the process of bone growth. Moreover circulating osteogenic cells have been also found to be mobilized to fracture site and contribute to osteogenesis in fracture healing.

We have recently studied circulating alkaline-phosphatase osteoblasts as a possible marker of post-menopausal osteoporosis. Levels of circulating osteoblasts were reduced in never-treated post-menopausal osteoporotic women compared with levels measured in non-osteoporotic controls and a reduced number of circulating osteoblasts was a significant determinant of reduced bone mineral density independent of traditional risk factors for osteoporosis. Furthermore our data showed that short-term teriparatide therapy in osteoporotic women with multiple fractures induces a significant increase in the number of circulating osteoblast cells compared to placebo. Together, findings on circulating osteoblast cells in osteoporotic subjects supports their measurement as a novel marker for post-menopausal bone loss but also for bone regeneration following fractures.

OSTEOBLASTI CIRCOLANTI: SIGNIFICATO FISIOPATOLOGICO

Elmo Mannarino, Gianluigi Fabbriciani, Anna Maria Scarponi, Matteo Pirro

Istituto di Medicina Interna, Angiologia e Malattie da Arteriosclerosi, Università degli Studi di Perugia

Gli osteoblasti sono stati recentemente isolati anche nella circolazione sistemica. Circa l'1-2% delle cellule mononucleari presenti nel circolo di soggetti adulti esprimono antigeni di superficie propri della linea osteoblastica, quali osteocalcina e fosfatasi ossea. Gli osteoblasti circolanti sono in grado di formare noduli di mineralizzazione sia *in vitro* che *in vivo* e ciò conferma il loro potenziale osteogenico. La concentrazione di cellule osteogeniche esprimenti osteocalcina è cinque volte superiore negli adolescenti rispetto agli adulti, ciò a suggerire una loro funzione durante l'accrescimento scheletrico. Si è visto inoltre che cellule con potenziale osteogenico sono mobilitate dal midollo osseo nel sangue per raggiungere i siti di frattura e contribuire dunque alla consolidazione dell'osso.

Noi abbiamo studiato gli osteoblasti circolanti esprimenti sulla membrana cellulare fosfatasi alcalina ed osteocalcina nell'osteoporosi post-menopausale. Il numero di tali cellule è risultato ridotto nelle donne con osteoporosi post-menopausale non trattata rispetto a donne con normale massa ossea; è emersa inoltre una relazione direttamente proporzionale fra numero degli osteoblasti circolanti e densità minerale ossea nei diversi segmenti scheletrici ed indipendente dai fattori di rischio tradizionali per osteoporosi. Abbiamo visto inoltre che la terapia con teriparatide in donne affette da osteoporosi post-menopausale severa si associa ad un significativo incremento del numero degli osteoblasti circolanti. Il legame esistente tra ridotta disponibilità di osteoblasti circolanti ed osteoporosi giustifica dunque il possibile impiego di tale parametro quale indicatore del potenziale osteogenico circolante.

BONE AND ENERGY METABOLISM

Andrea Giustina

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

Several clinical observations suggest that obesity and diabetes mellitus may influence bone mass and fracture risk in the population. Moreover, also drugs known to interfere with intermediary metabolism such as glitazons and glucocorticoids may have important effects on bone metabolism. In particular, glucocorticoids favor at the molecular level in bone maturation into adipocytes and not into osteoblasts of the precursor cell, generating a form of low turn-over osteoporosis. On one hand, adipose tissue may regulate bone metabolism via production of the hormone leptin which, acting at the hypothalamic level, influences RANKL gene expression in osteoblasts. On the other hand, recent data support the view that, with a sort of feedback mechanism, osteoblasts may also play a role in energy metabolism, and therefore that bone could act as a real endocrine organ, via production of osteocalcin. In fact, homozygous osteocalcin-gene-deficient mice develop a phenotype that appears to be very similar to that of type 2 diabetes; moreover, osteocalcin *in vitro* is able to regulate gene expression of insulin and adiponectin in cultures of pancreatic islets and adipocytes. Biologic relevance of these observations, in the absence still of the identification of the osteocalcin receptor(s) and of studies on interactions with the traditional pathways of glucose metabolism regulation, still remains to be clarified, as well as open remain the questions concerning the possible clinical impact in the treatment of type 2 diabetes of a molecule such as osteocalcin which experimentally is able to increase both insulin secretion and sensitivity.

OSSO E METABOLISMO ENERGETICO

Andrea Giustina

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

Numerose osservazioni cliniche suggeriscono che l'obesità e il diabete mellito possano influenzare la massa ossea e il rischio di frattura nella popolazione. Inoltre, anche farmaci in grado di interferire con il metabolismo intermedio, come i glitazonici e i glucocorticoidi, hanno importanti effetti sul metabolismo osseo. In particolare, i glucocorticoidi favoriscono a livello molecolare la maturazione nel tessuto osseo della cellula progenitrice verso la linea adipocitaria a sfavore di quella osteoblastica, generando una forma di osteoporosi a basso turn-over. Inoltre, il tessuto adiposo appare in grado di regolare il metabolismo osseo attraverso la produzione di un ormone, la leptina, che agendo a livello ipotalamico influenza l'espressione genica di RANKL a livello osteoblastico. Tuttavia, dati recenti supportano la visione che, con una sorta di meccanismo a feedback, gli osteoblasti possano anche giocare un ruolo nel metabolismo energetico, e che quindi l'osso si comporti da vero e proprio organo endocrino, attraverso la produzione di osteocalcina. Infatti, i topi resi geneticamente deficienti di osteocalcina sviluppano un fenotipo molto simile a quello del diabete di tipo 2; inoltre l'osteocalcina è in grado di regolare *in vitro* l'espressione genica dell'insulina e dell'adiponectina in colture di insule pancreatiche e adipociti. L'importanza biologica di queste osservazioni, in assenza ancora dell'identificazione del recettore per l'osteocalcina e di studi sulle interazioni con le vie tradizionali di regolazione del metabolismo glucidico, rimane da chiarire, come resta aperta anche la questione del possibile impatto clinico nella terapia del diabete di tipo 2 di una molecola come l'osteocalcina sperimentalmente in grado di aumentare la secrezione e la sensibilità all'insulina.

NONSKELETAL EFFECTS OF VITAMIN D

Maurizio Rossini

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

Skeletal muscles have a vitamin D receptor and may require vitamin D for maximum function. Vitamin D deficiency causes muscle weakness. Brain, prostate, breast, and colon tissues, among others, as well as immune cells have vitamin D receptors. In addition, some of these tissues and cells express the enzyme 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase. Directly or indirectly, vitamin D controls more than 200 genes, including genes responsible for the regulation of cellular proliferation, differentiation, apoptosis, and angiogenesis. Several retrospective and prospective studies support the concept that vitamin D deficiency increases the risk of developing and dying from cancer. Vitamin D is also a potent immunomodulator. Monocytes and macrophages exposed to a lipopolysaccharide or to *Mycobacterium tuberculosis* up-regulate the vitamin D receptor gene and the 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase gene, which may explain why black Americans, who are often vitamin D-deficient, are more prone to contracting tuberculosis than are whites, and tend to have a more aggressive form of the disease. Increased production of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ result in synthesis of cathelicidin, a peptide capable of destroying *M. tuberculosis* as well as other infectious agents. It is also likely that the 1,25(OH)₂D produced in monocytes or macrophages is released to act locally on activated T lymphocytes, which regulate cytokine synthesis, and activated B lymphocytes, which regulate immunoglobulin synthesis. Among autoimmune diseases, the risk of multiple sclerosis decreased by 41% for every increase of 20 ng per milliliter in 25(OH)D serum levels. The active metabolite of vitamin D increases insulin production and inhibits renin synthesis. Living at higher latitudes is associated with an increased risk of type 1 diabetes and hypertension. Vitamin D increases myocardial contractility: deficiency is associated with congestive heart failure.

EFFETTI EXTRASCHELETRICI DELLA VITAMINA D

Maurizio Rossini

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

I muscoli scheletrici hanno recettori per la vitamina D, la quale è necessaria per la loro migliore funzionalità. La carenza di vitamina D si associa a debolezza muscolare. Recettori per la vitamina D sono stati descritti anche nel cervello, nella prostata, nel tessuto mammario, nel colon e, tra gli altri, anche nelle cellule del sistema immunitario. Inoltre, alcuni di questi tessuti e cellule esprimono l'enzima 25(OH)D-1 α -idrossilasi. Direttamente o indirettamente la vitamina D controlla più di 200 geni, inclusi quelli per la regolazione della proliferazione e differenziazione cellulare, dell'apoptosi e dell'angiogenesi. Alcuni studi retrospettivi e prospettici sostengono l'ipotesi che la carenza di vitamina D aumenti il rischio di sviluppare e di morire di cancro. La vitamina D è anche un potente immunomodulatore. I monociti ed i macrofagi esposti al lipopolisaccaride o al micobatterio della tubercolosi attivano il gene per il recettore della vitamina D e quello per l'enzima 25(OH)D-1 α -idrossilasi, il che potrebbe spiegare perché i neri Americani neri, che sono spesso carenti di vitamina D, sono più predisposti dei bianchi a contrarre la tubercolosi e tendono a manifestare forme più aggressive della malattia. È probabile che l'1,25(OH)₂D prodotta nei monociti o nei macrofagi sia anche rilasciata localmente ed attivi i linfociti T e B, i quali regolano rispettivamente la sintesi di citochine ed immunoglobuline. Tra le malattie autoimmuni, il rischio di incorrere nella sclerosi multipla si riduce del 41% per ogni incremento di 20 ng/ml dei livelli sierici di 25(OH)D. Il metabolita attivo della vitamina D aumenta la produzione di insulina ed inibisce la sintesi di renina. Vivere alle latitudini più elevate è stato associato ad un maggior rischio di diabete di tipo 1 e di ipertensione arteriosa. La vitamina D aumenta la contrattilità miocardica: un deficit è stato descritto nello scompenso cardiaco.

BISPHOSPHONATES: “HOPE AND HYPE”

Nicola Napoli

Campus Bio-Medico of Rome (Italy) and Washington University in St Louis (USA)

Bisphosphonates are the agents most prescribed for preventing and treating osteoporosis. They attenuate bone degradation thereby increasing bone mineral density (BMD) and decreasing the incidence of fractures, via inhibition of bone turnover. While the protective effects of bisphosphonates against fragility fractures is established, safety concerns have recently emerged regarding long term treatment with these drugs. The prolonged suppression of resorption by continuous, long-term use of bisphosphonates also indirectly inhibits bone formation. A potential negative consequence of these effects is decreased ability to repair microdamages or rejuvenate old bone, thus predisposing to structural failure. Although this detrimental sequence of events remains to be established, some bisphosphonate-treated patients develop fractures at sites not typical of osteoporosis, such as the femoral shaft. In many such individuals, bone turnover is severely suppressed.

To gain further insights on this issue, we retrospectively reviewed the clinical and pathologic records of patients treated at the Bone Health Program of Washington University and who presented with atypical fractures while on bisphosphonate therapy. We found that two thirds of patients who present with an atypical fracture during or after bisphosphonate treatment have histologic evidence of suppressed bone turnover. The risk of atypical fractures in patients on long term treatment with bisphosphonates was confirmed by recent reports, although histomorphometric data were not shown.

Considering the number of individuals treated with bisphosphonates, the complications addressed in these series are uncommon. Most importantly, there is little question that the risk/benefit ratio in osteoporotic patients is in favor of bisphosphonate therapy. The challenge is their identification before and during therapy in order to get “enough of a good thing”.

BISFOSFONATI: “HOPE AND HYPE”

Nicola Napoli

Campus Bio-Medico di Roma e Washington University St Louis (USA)

I bisfosfonati sono i farmaci più prescritti per la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi. Il meccanismo di azione si basa sulla inibizione del turnover osseo che esita nella attenuazione della degradazione dell'osso e nell'aumento della densità minerale ossea (BMD), riducendo il rischio di fratture. Se da un lato gli effetti protettivi dei bisfosfonati sulle fratture sono stati ampiamente stabiliti, dubbi sulla loro sicurezza a lungo termine sono emersi da recenti studi. La prolungata soppressione del riassorbimento attraverso una lunga e continua terapia con bisfosfonati determina indirettamente la inibizione anche della formazione ossea. Una potenziale conseguenza negativa di questi effetti è la ridotta abilità a riparare i microdanni e “ringiovanire” il tessuto osseo, predisponendo di conseguenza a uno scompenso strutturale. Sebbene questa sequenza di eventi debba essere ancora chiarita scientificamente, alcuni pazienti trattati con bisfosfonati sviluppano fratture in siti non tipici per l'osteoporosi come la diafisi del femore. Nella maggior parte di questi soggetti il turnover osseo è severamente soppresso.

Per chiarire maggiormente questo problema, abbiamo valutato retrospettivamente le cartelle cliniche di pazienti sottoposti a biopsia ossea nell'ambito del Bone Health Program della Washington University e che si presentavano con fratture atipiche mentre erano in trattamento con bisfosfonati. Abbiamo trovato che il 75% dei soggetti con fratture atipiche, e che erano stati trattati con bisfosfonati per almeno 4 anni, aveva evidenza istologica di soppressione del turnover osseo. Il rischio di fratture in pazienti trattati per lungo tempo con bisfosfonati è stato confermato da recenti pubblicazioni, sebbene non fossero mostrati dati istomorfometrici.

Considerato il numero di individui trattati con bisfosfonati, le complicanze segnalate in questi reports non sono comuni. Ma, soprattutto, non c'è dubbio che il rapporto costo-beneficio in pazienti osteoporotici deponga in favore dei bisfosfonati; rimane il problema della identificazione dei pazienti che potrebbero essere a rischio degli effetti collaterali da lungo dosaggio ed avere “enough of a good thing”.

(Lettura del Giovane Ricercatore)

ROLE OF BONE FORMATION IN PHYSIOPATHOLOGY AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS

Ranuccio Nuti

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

The skeleton is a metabolically active organ that undergoes continuous remodeling throughout life. Bone remodeling involves the removal of mineralized bone by osteoclasts followed by the formation of bone matrix through the osteoblasts that subsequently become mineralized. An imbalance between osteoclast-mediated bone resorption and bone formation remains a key means to understanding the physiopathology of osteoporosis and its treatment. With ageing, the volume of bone formed in the formation phase of a remodelling cycle is less than the volume of bone resorbed in the resorptive phase of that cycle producing a net negative balance and bone loss. Importantly, in addition to bone density, many characteristics of bone strength are determined by the coupling of bone formation and bone resorption. Periosteal bone formation defines the bone's cross-sectional area, whereas endocortical bone formation and resorption determine cortical thickness. Endocortical bone formation thickens the cortex, while endocortical resorption produces cortical thinning. Bone formation on trabeculae thickens them, whereas resorption thins the trabeculae. Inhibitors of bone resorption has been used for the treatment of primary and secondary osteoporosis since many years. However, together with bone resorption, we need to increase bone formation to effectively prevent osteoporotic fractures, particularly in elderly patients with low bone turnover as well as in other conditions where osteoblast activity is impaired. The results from recent trials with teriparatide and strontium ranelate, that are able to promote bone formation, seems to confirm this issue. Understanding the mechanisms underlying osteoblast differentiation has become a central topic in osteoporosis research that can provide insight into mechanisms of bone maintenance and also novel pharmacological targets to increase osteoblast differentiation, bone formation and consequently bone strength.

RUOLO DELLA NEOFORMAZIONE NELLA FISIOPATOLOGIA E TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI

Ranuccio Nuti

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

Lo scheletro è un tessuto metabolicamente attivo che subisce un continuo rimodellamento durante tutta la vita, che consta di una fase di riassorbimento del tessuto osseo mineralizzato mediata dagli osteoclasti seguita da una fase di neoapposizione di nuovo tessuto osseo mediata dagli osteoblasti. Il mancato equilibrio tra riassorbimento e neoformazione costituisce un punto chiave per la comprensione della fisiopatologia dell'osteoporosi e per il trattamento. Con l'avanzare dell'età, il volume osseo formato durante la fase di neoformazione è minore rispetto a quello riassorbito durante la fase di riassorbimento con conseguente perdita di massa ossea. Oltre alla densità minerale molte altre proprietà della resistenza ossea sono determinate dall'equilibrio tra la fase di neoformazione e quella di riassorbimento. La neoformazione di osso periostale incrementa l'area "cross-sectional" dell'osso, mentre la neoformazione ed il riassorbimento endocorticale determinano lo spessore corticale. La formazione ossea ispessisce le trabecole, mentre il riassorbimento le assottiglia. Gli inibitori del riassorbimento osseo sono utilizzati per il trattamento delle osteoporosi primarie e secondarie da molto tempo. Tuttavia, per una efficace prevenzione delle fratture osteoporotiche sarebbe necessario stimolare la neoformazione, particolarmente nei soggetti anziani dove esiste un basso turnover osseo, così come in altre situazioni in cui vi è una ridotta attività osteoblastica. I risultati di recenti studi clinici con farmaci capaci di stimolare la neoformazione ossea, quali il teriparatide ed il ranelato di stronzio, hanno confermato tale ipotesi. Pertanto, la comprensione dei meccanismi alla base della differenziazione e dell'attività osteoblastica è oggi un elemento cruciale nella ricerca sull'osteoporosi così come nell'identificazione di nuovi bersagli farmacologici capaci di stimolare la neoformazione ossea e conseguentemente migliorare la resistenza scheletrica.

Con il contributo educativo non vincolante di I.F.B. Stroder.

VITAMIN D: DOSING AND ANTI-FRACTURATIVE EFFICACY

Davide Gatti

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

Vitamin D deficiency is extremely common among elderly subjects, particularly in Southern European countries. Despite some recent negative results, there is general consensus that vitamin D supplementation is associated with a reduction in the risk of non-vertebral fractures, provided that the study population includes patients at risk of vitamin D insufficiency and that sufficiently large doses of vitamin D are used with acceptable adherence. Anti-resorptive drugs, in particular bisphosphonates, are widely used in the treatment of osteoporosis. The registration of these agents are based on several large randomised clinical trials designed to assess their efficacy in decreasing fragility fractures. In all these trials, calcium and vitamin D were also used as adjunctive therapy and, very often, vitamin D repletion was a prerequisite inclusion criteria. A recent observational retrospective large-scale study investigated the relevance of vitamin D repletion on clinical response to osteoporosis treatment. The study population included 1515 women recruited from 56 out-patient clinics for osteoporosis management distributed all over Italy. The inclusion criteria were: patients with osteoporosis (T-score < -2,5 or with a previous fragility fracture) who initiate an anti-resorptive treatment 11 to 18 months earlier with a self reported adherence > 75%. In this study an inverse association between vitamin D repletion and the changes in BMD at both the spine and the hip after a year of treatment were found. The differences between patients with vitamin D deficiency and those vitamin D repleted remained significant after adjustment for all potential confounding variables. Of great relevance is the observation that the adjusted incidence of clinical fractures is 77% higher in vitamin D depleted women.

Optimal vitamin D repletion appears to be a prerequisite for maximizing the response to antiresorptives in terms of both BMD changes and anti-fracture efficacy.

VITAMINA D: POSOLOGIA ED EFFICACIA ANTIFRATTURATIVA

Davide Gatti

Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Verona

La carenza di vitamina D è un problema estremamente comune tra i soggetti anziani e specialmente in quelli residenti nell'Europa Meridionale. Malgrado qualche studio recente negativo, vi è ampio consenso sul fatto che la supplementazione con vitamina D sia in grado di ridurre il rischio delle fratture non vertebrali in particolare quando questo trattamento viene rivolto a soggetti a rischio di ipovitaminosi D e quando vi sia una adeguata aderenza oltre che un adeguato dosaggio. I farmaci antiassorbitivi, in particolare i bisfosfonati, sono senza dubbio quelli più utilizzati nel trattamento per l'osteoporosi. La registrazione di questi agenti si basa sui risultati di diversi studi clinici randomizzati di grandi dimensioni che hanno documentato l'efficacia di questi trattamenti nel ridurre il rischio di fratture da fragilità. Tutti questi trials prevedevano l'uso aggiuntivo di supplementi di calcio e vitamina D e molto spesso avevano come criterio di inclusione nello studio la presenza di un normale stato vitaminico D. Un recente vasto studio osservazionale retrospettivo ha analizzato l'influenza dello stato vitaminico D sulla risposta clinica alla terapia. Sono state coinvolte 1.515 donne in 56 centri specialistici per la cura dell'osteoporosi distribuiti sull'intero territorio italiano. L'inclusione nello studio era ristretta a donne con osteoporosi (T-score < -2,5 o con pregressa frattura) in trattamento con antiassorbitivi da almeno 11-18 mesi. La partecipazione allo studio richiedeva vi fosse una aderenza al trattamento superiore al 75% (secondo quanto riportato dal paziente). Lo studio ha documentato la presenza di una relazione inversa tra grado di replezione vitaminica D e risposta densitometrica dopo un anno di terapia (sia a livello vertebrale che femorale). La differenza emersa tra soggetti con adeguati livelli di vitamina D e quelli carenti è rimasta significativa anche dopo correzione per tutti i potenziali fattori confondenti. Ma il dato più importante emerso dallo studio è l'osservazione che nei soggetti con carenza di vitamina D l'incidenza di fratture annualizzata (e corretta per gli altri confondenti) è stata del 77% superiore.

In conclusione l'aver un adeguato stato vitaminico D è requisito fondamentale per poter ottenere il massimo risultato dai trattamenti farmacologici per l'osteoporosi sia in termini di BMD che di protezione dalle fratture.

Con il contributo educativo non vincolante di Merck Sharp & Dohme e Sigma-Tau.

RANKL INHIBITION: FUTURE CLINICAL APPLICATION

Silvano Adami

Chair of Rheumatology, University of Verona, Verona (Italy)

Cortical and trabecular bone undergoes continuous remodelling, a process driven by a balance between osteoclast-mediated bone resorption and osteoblast-mediated bone formation. An imbalance in this process that favours bone resorption results in bone loss, as seen in settings such as osteoporosis. Reversing or preventing such resorption can be accomplished by inhibiting osteoclast activity. Among currently available anti-resorptive treatments, nitrogen-containing bisphosphonates (BPs) bind to hydroxyapatite, are internalized by osteoclasts, and inhibit osteoclast function by interrupting the mevalonate pathway. A more targeted, anti-resorptive approach would be to inhibit RANKL (Receptor Activator of NF- κ B ligand). Normally, binding of RANKL to surface receptors on osteoclasts and their precursors is an essential factor mediating osteoclast development, activation, and survival. Inhibition of RANKL is associated with an increase in bone mass and strength in animal models of osteoporosis. RANKL inhibition has been shown to prevent bone loss in postmenopausal women with osteopenia and in women with low bone mass who are receiving adjuvant aromatase-inhibitor therapy for nonmetastatic breast cancer. In each trial, subcutaneous administration of an experimental, fully human antibody against RANKL every 6 months increased bone mineral density (BMD) at all skeletal sites (including lumbar spine, total hip, and radius) after 12 and 24 months. Similar decreases in bone turnover markers and similar increases in BMD were observed in both populations. Further, compared with the bisphosphonate alendronate, inhibition of RANKL using this antibody, in postmenopausal women with T-score \leq -2.0 at lumbar spine or total hip, produced greater increases in BMD at all measured skeletal sites after 12 months, with similar safety profiles. These results suggest inhibition of RANKL provides an additional therapeutic target to prevent bone loss in postmenopausal women with osteopenia or women who are at increased risk of bone loss secondary to aromatase inhibitor treatment. Further, based on BMD data, RANKL inhibition may provide incremental benefit compared with currently available bisphosphonates.

INIBIZIONE DEL LIGANDO RANK: PROSPETTIVE TERAPEUTICHE

Silvano Adami

Cattedra di Reumatologia, Università degli Studi di Verona

L'osso trabecolare e corticale subisce un processo di rimodellamento continuo, guidato dal bilanciamento tra il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti e la formazione ossea indotta dagli osteoblasti. Uno squilibrio in questo processo che favorisca il riassorbimento determina una perdita di massa ossea, come accade in patologie come l'osteoporosi. È possibile prevenire o invertire il riassorbimento osseo inibendo l'attività degli osteoclasti. Tra le terapie anti-riassorbitive attualmente disponibili, vi sono gli ammino-bisfosfonati (BP), che legano l'idrossiapatite, vengono internalizzati dagli osteoclasti e ne inibiscono l'attività interrompendo la via del mevalonato. Un approccio anti-riassorbitivo più selettivo può essere attuato dall'inibizione del ligando RANK (Receptor Activator of NF- κ B). In condizioni fisiologiche, il legame del RANKL ai recettori di superficie sugli osteoclasti e sui loro precursori rappresenta un fattore essenziale per la differenziazione, l'attivazione e la sopravvivenza di queste cellule. In modelli animali di osteoporosi, l'inibizione di RANKL è associata ad un aumento della densità e della forza dell'osso. In studi clinici, l'inibizione di RANKL ha dimostrato di prevenire la perdita di massa ossea in donne con osteopenia post-menopausale o indotta da trattamento adiuvante con inibitori dell'aromatasi per tumore della mammella non metastatico. In entrambi gli studi, la somministrazione ogni 6 mesi, per via sottocutanea, di un anticorpo sperimentale anti-RANKL, interamente umano, ha determinato un aumento della densità minerale dell'osso (BMD) in tutti i siti scheletrici (inclusi vertebre lombari, femore totale e radio) dopo 12 e 24 mesi. In entrambe le popolazioni di pazienti la riduzione dei marker del turnover osseo e gli aumenti di BMD osservati erano sovrapponibili. Inoltre, l'inibizione di RANKL con tale anticorpo, in donne in post-menopausa e T-score \leq -2.0 a livello delle vertebre lombari o del femore totale, ha indotto aumenti superiori, rispetto ad alendronato, della BMD in tutti i siti scheletrici esaminati dopo 12 mesi di trattamento, con profili di tollerabilità sovrapponibili. Questi risultati suggeriscono che l'inibizione di RANKL fornisce un ulteriore approccio terapeutico per la prevenzione della perdita di massa ossea in donne con osteopenia post-menopausale o secondaria a terapia con inibitori dell'aromatasi. Infine, sulla base dei dati di BMD, l'inibizione di RANKL può rappresentare un maggiore beneficio clinico, se confrontato con le attuali terapie con bisfosfonati.

Con il contributo educativo non vincolante di Amgen Dompè.

CLODRONATE: UP-TO-DATE

Paolo Filippini

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

Clodronate (CD) is a first-generation bisphosphonate (BPs) non-containing a nitrogen group (non-N-BPs), but two -Cl groups in R¹ and R² positions on the carbon atom. It is metabolized by osteoclasts (OC) in non-hydrolysable analogues of ATP that causes premature death of OC.

Physical chemistry and pharmacokinetics. The ability of BPs to inhibit bone resorption is a function of substitution in R¹ and R²: in both positions CD possesses a chlorine atom. The halogen group in R¹ position confers to CD a lower bone affinity binding. This physicochemical characteristic makes the short duration of suppressive effect on bone turnover after a single CD administration. BPs with greater affinity for the OHA (hydroxyapatite) cause a long-time suppression of bone turnover, sometimes exceeding 1 year after a single administration, and the persistence of suppression over time even after stopping treatment. If these characteristics can be responsible for causing adynamic bone and promoting osteonecrosis of the jaw (ONJ) is not known: the fact is that to date cases of ONJ undoubtedly associated with chronic CD administration have not been reported, even in oncology. *CD in oncology.* Like the other BPs, CD reduces skeletal adverse events in patients with bone metastases and in multiple myeloma (breast cancer: RR = 0.84, 95% CI 0.72-0.98). It was reported also a significant improvement in bone pain. In three studies involving 1653 women with early breast cancer, oral CD has also led to increased survival (RR 0.82). *CD and osteoporosis.* Controlled studies have shown beneficial effects of CD, administered orally or parenterally, on BMD at the spine and hip in patients with osteoporosis. In an open study using a retrospective control group, a 45% reduction in vertebral fractures incidence was reported over a 6-year exposure to intravenous CD in postmenopausal women. In a randomized prospective study over 3 years, oral CD, 800 mg/day, induced a 46% reduction in the incidence of new vertebral fractures in a population suffering from postmenopausal or secondary osteoporosis. In a larger study in women over 75 years of age and unselected for osteoporosis, CD caused a 20% reduction in all clinical fractures.

CLODRONATO: UP-TO-DATE

Paolo Filippini

Divisione di Medicina, Ospedale di Umbertide, Perugia

Il clodronato (CD) è un bisfosfonato (BPs) di prima generazione privo di gruppo amminico (non N-BPs). Esso è metabolizzato negli osteoclasti (OC) in un analogo non idrolizzabile dell'ATP: in tal modo causa apoptosi degli OC. *Caratteristiche fisico-chimiche e farmacocinetica.* La potenza anti-riassorbitiva dei BPs dipende dai sostituenti in R¹ ed R²: in entrambe le posizioni il CD possiede un gruppo -Cl. La presenza di un alogeno in R¹ conferisce al CD una minore affinità e stabilità di legame con l'idrossiapatite (OHA) e quindi una minore persistenza a livello scheletrico. Questa caratteristica rende conto della breve durata dell'effetto soppressivo del turnover dopo una singola somministrazione di CD. BPs con maggiore affinità per l'OHA determinano una persistente soppressione del turnover, talora superiore ad 1 anno, e persistenza dell'effetto soppressivo anche dopo interruzione del trattamento. Se queste ultime caratteristiche possano essere responsabili di un osso adinamico e favorire l'osteonecrosi dei mascellari (ONJ) non è noto: sta di fatto che ad oggi non stati riportati casi certi di ONJ associati all'uso cronico del CD, neppure in oncologia. *Il CD in oncologia.* Al pari degli altri BPs il CD riduce gli eventi avversi scheletrici nei pazienti con metastasi scheletriche e nel mieloma multiplo (carcinoma mammario: RR = 0.84, 95% CI 0.72-0.98). Esso inoltre esercita un consistente effetto antalgico. In tre studi su 1653 donne, il CD orale ha determinato anche un aumento della sopravvivenza (RR 0.82). *CD ed osteoporosi.* Studi controllati hanno dimostrato effetti benefici del CD, sia per via orale che parenterale, sulla BMD lombare e femorale di pazienti con osteoporosi. In uno studio aperto, che ha utilizzato un gruppo di controllo retrospettivo, il CD ad una posologia di 200 mg ogni 3 settimane ha determinato una riduzione del 45% dell'incidenza di fratture vertebrali in donne in post-menopausa. In uno studio prospettico di 3 anni il CD orale, 800 mg/die, ha determinato una riduzione del 46% dell'incidenza di nuove fratture vertebrali in una popolazione affetta da osteoporosi post-menopausale o secondaria. In uno studio di più ampie dimensioni in donne ultra 75-enni, non selezionate in funzione della BMD, il CD ha determinato la riduzione del 20% di tutte le fratture cliniche.

ITALIAN FEDERATION OF OSTEOPOROSIS AND DISEASE OF THE SKELETON (FEDIOS) THE RELATIONSHIP BETWEEN PATIENT ASSOCIATIONS AND SCIENTIFIC COMPANIES

Patrizia Ercoli

President of FEDIOS

Osteoporosis, an illness that affects almost 5 million people in Italy, was until a few years ago alone on a national scale in a patient association more or less frequent in the population, that has had associations of patients for more than ten years. In some local regions, for example the Marche, Umbria etc, there were already existing associations of patients affected by Osteoporosis that were operating totally independently, without national co-ordination. FEDIOS, is to all effects a federation that receives already existing local associations and new constitutions. The already existing associations, maintain their statute, company name, independence and their contextualized objectives of the peculiarities of the regions where they operate. A peculiarity of FEDIOS is represented by a scientific committee that is mainly made up of scientific co-ordinators in the peripheral sections. An association of sick people is made up voluntarily of these same people who feel the need to unite, initially to be able to compare their experience with the disease or illness or on the best strategy to follow, and then to find the most qualified centers that can cure them. Secondly, the needs of these associations aims for prevention, through health education, directed not only to patients with the illness, but also to young people, by spreading the knowledge of risk factors and lifestyle to adopt to reduce the risk of getting Osteoporosis in later life. The setting up of a patient association on a national level is extremely important and indispensable in co-ordinating the various activities, and above all in having a direct line of contact with the Health Institutions on a national level (Ministry of Health, Italian Agency of Drugs, etc.), Scientific companies (SIOMMS, SIR, etc) and last but not least, International Associations (International Osteoporosis Foundation). Many initiatives have been made regarding health education in the prevention of Osteoporosis that must begin at a young age, due to the basic concept that the richness of the bones must be accumulated at a young age as at an advanced age it is relentlessly lost. A richness that is accumulated by adopting correct lifestyle habits starts from a healthy diet rich in calcium and adequate physical exercise. Regarding this, informative and illustrative brochures have been distributed throughout the territory through institutions, that for excellence, are for the formation of the young population, therefore schools of every level and method. The aim of FEDIOS is to offer a consulting service, by telephone or internet, on the mapping of Italian Centers for Osteoporosis, and to satisfy the requests of knowledge on new pharmacological frontiers and instrumental cases concerning Osteoporosis in Italy, where over the age of 50, 1 out of 3 women are affected and 1 out of 5 men also.

FEDERAZIONE ITALIANA OSTEOPOROSI E MALATTIE DELLO SCHELETRO (FEDIOS). IL RAPPORTO FRA ASSOCIAZIONE PAZIENTI E SOCIETÀ SCIENTIFICA

Patrizia Ercoli

Presidente della FEDIOS

L'osteoporosi, una malattia che colpisce in Italia quasi cinque milioni di soggetti, era, fino a qualche anno fa, orfana di una associazione di pazienti su scala nazionale, a differenza di altre malattie, più o meno frequenti nella popolazione, che prevedono associazioni di pazienti da qualche decennio. In alcune realtà locali, ad esempio le Marche, l'Umbria, ecc., esistevano già delle associazioni di pazienti affetti da osteoporosi che hanno operato con operosità encomiabile, ma in completa autonomia, senza una coordinazione nazionale. La FEDIOS è a tutti gli effetti una federazione in quanto raccoglie al proprio interno associazioni locali "storiche" e di nuova costituzione. Le associazioni già esistenti, pur federandosi, mantengono lo statuto, la denominazione, l'autonomia e gli obiettivi contestualizzati alle peculiarità della regione dove si trovano ad operare. Una peculiarità della FEDIOS è rappresentata da un comitato scientifico che è costituito in gran parte dai coordinatori scientifici delle Sezioni periferiche. Un'Associazione di malati si viene a costituire per volontà degli stessi pazienti che sentono l'esigenza di riunirsi, inizialmente per potersi confrontare sulle proprie esperienze inerenti la malattia, sulle strategie migliori da seguire, nella ricerca dei centri più qualificati per potersi meglio curare. In un secondo momento le esigenze dell'associazione dei malati si viene ad estendere con finalità mirate anche alla prevenzione attraverso campagne di educazione sanitaria dirette non solo ai pazienti con malattia conclamata, ma anche ai giovani, diffondendo la conoscenza dei fattori di rischio e degli stili di vita da adottare per ridurre il rischio di ammalarsi di osteoporosi in età più avanzata. La costituzione di un'associazione di pazienti a livello nazionale è importantissima ed indispensabile per coordinare le varie attività e, soprattutto, per avere un "filo diretto" con le Istituzioni Sanitarie a livello nazionale (Ministero della Salute, Agenzia Italiana del Farmaco, ecc.), Società Scientifiche (SIOMMS, SIR, ecc.) e, non ultime, associazioni Internazionali (International Osteoporosis Foundation). Tante iniziative sono state fatte per quanto riguarda l'educazione sanitaria per la prevenzione dell'osteoporosi che deve iniziare in giovane età proprio per il concetto basilare che la ricchezza dell'osso la dobbiamo accumulare da giovani in quanto in età più avanzata si perde inesorabilmente. Una ricchezza che si accumula adottando abitudini e stili di vita corretti che passano attraverso una sana alimentazione ricca anche di calcio e una adeguata attività fisica. A questo fine sono stati istituiti e distribuiti degli opuscoli informativi ed illustrativi su tutto il territorio attraverso quelle istituzioni, che per eccellenza, sono preposte alla formazione della popolazione più giovane e quindi le Scuole di ogni ordine e grado. Compito della FEDIOS, di non trascurabile importanza, è offrire un servizio di consulenza, telefonica o mediatica (Internet), sulla mappatura dei Centri Italiani di riferimento per l'Osteoporosi, al fine di soddisfare le richieste di conoscenza sulle nuove frontiere farmacologiche e strumentali inerenti l'osteoporosi, che colpisce in Italia, al di sopra dei 50 anni, una donna su tre e un uomo su cinque.