

MENTI ATTIVE

La Ricerca in Riabilitazione nelle Marche



Atti del 3° Corso di Aggiornamento
Osteoporosi: dalla fisiopatologia al ruolo del fisiatra

Osimo, 25-27 Settembre 2014

**MENTI ATTIVE: LA RICERCA IN
RIABILITAZIONE NELLE MARCHE**

Rivista di cultura scientifica ed
informazione sulla riabilitazione

Editor

Oriano Mercante

Responsabile Scientifico

Fabrizia Lattanzio

Direttore Responsabile

Tiziana Tregambe

Managing Editor

Cristina Gagliardi

Editorial board

Mariagrazia Altavilla

Antonio Aprile

Daniela Baruffa

Marianna Capecci

Anna Gaspari

Claudio Maria Maffei

Mario Neri

Demetrio Postacchini

Maurizio Ricci

Osvaldo Scarpino

Mario Villani

Editorial Staff

Marzio Marcellini

Lucia Montemurro

Comunicazioni con la redazione

Cristina Gagliardi, tel. 071 8003344 • mail: c.gagliardi@inrca.it

Istruzioni per gli autori

www.seres-onlus.org

La rivista è disponibile in formato digitale: www.inrca.it e www.seres-onlus.org

ISBN 978-88-6068-116-4

MENTI ATTIVE

La Ricerca in Riabilitazione nelle Marche

N.2 Settembre 2014





In collaborazione con:



Editoriale - Oriano Mercante

Atti del 3° Corso di aggiornamento “Osteoporosi: dalla fisiopatologia al ruolo del fisiatra”

Editoriale

Cristiano Maria Francucci, Patrizia Giacchetti, Oriano Mercante, Renata Caudarella pag. 3

Autofagia e fisiopatologia dello scheletro

Simone Cenci “ 5

Osteoartrosi: malattia cartilaginea o dell'osso?

Giovanni Minisola “ 9

Biomarkers nell'osteoartrite

Nazzarena Malavolta, Elisa Rossi, Rita Mulè, Gentiana Vukatana, Angela Buffa, Marica Trevisani, Stefania Corvaglia “ 13

Crescita e fragilità ossea

Maria Luisa Bianchi “ 17

Acromegalia: effetti muscolo-scheletrici

Renato Cozzi “ 23

Sarcopenia, fragilità e cadute

Lavinia Toussan, Manuela Stefanelli, Francesca Pastore, Massimiliano Rocchietti March, Antonio Martocchia, Paolo Falaschi “ 27

Iperparatiroidismo primario e vitamina D

Michele Zini, Sara Cassibba “ 31

Effetti scheletrici del trattamento antidiabetico nel DM tipo 2

Laura D'Erasmus, Emilio D'Erasmus “ 33

Vitamina D e cadute

Giovanni Arioli, Monica Manfredini, Guido Bernardi “ 39

Inibizione del RANKL ed effetto sui compartimenti ossei del collo del femore

Renata Caudarella, Elisabetta Rizzoli, Cristiano Maria Francucci “ 47

Terapia osteoanabolica: dagli effetti scheletrici alla safety

Stefano Gonnelli, Carla Caffarelli “ 53

Trattamento della sarcopenia

Ligia J. Dominguez, Mario Barbagallo “ 59

Prevenzione delle cadute nel grande anziano

Oriano Mercante, Cristina Gagliardi, Patrizia Giacchetti, Antonio Cherubini “ 65

Osteoporosi ed epatopatie

Letizia Ceccoli, Maria Loredana Stefanelli, Cristiano Maria Francucci “ 73

**Accuratezza diagnostica della vertebral fracture assessment (VFA)
eseguita con il nuovo densitometro iDXA**

Daniele Diacinti, Renato Argirò, Emanuela Fratini, Salvatore Minisola

pag. 81

CORSI E CONGRESSI DI INTERESSE RIABILITATIVO

“ 85



Siamo al 2° numero del 2014.

Quest'anno oltre al presente è previsto un altro numero che pubblicherà gli atti del III Congresso Menti Attive, che si svolgerà sempre in Osimo il 28 novembre 2014.

Questo numero, monografico, è riservato agli atti del 3° Corso di Aggiornamento "Osteoporosi: dalla fisiopatologia al ruolo del fisiatra" (25-27 Maggio 2014 - G Hotel, Osimo - AN). L'appuntamento annuale del Congresso Osteoporosi è per noi della Medicina Riabilitativa dell'INRCA, un momento irrinunciabile di aggiornamento per affrontare al meglio una patologia largamente diffusa di cui gli altissimi costi sociali sono ancora insufficientemente valutati e affrontati. Basti ricordare che recenti stime

relative agli Stati della UE indicano che il danno sociale causato dall'osteoporosi a causa delle fratture osteoporotiche sia stato pari a 99 miliardi di euro nel 2010 e sarà di 121 miliardi nel 2025 con una crescita del 22%.

Chiediamo quindi, ai responsabili delle aziende sanitarie e ai politici regionali a cui viene inviata la presente rivista, di considerare che un apparente risparmio iniziale, in sanità si traduce spesso in un conto salato da pagare nel giro nel medio-lungo periodo e quindi regolarsi di conseguenza nella programmazione regionale.

Un grazie particolare, oltre alla Direzione Generale e Direzione Scientifica, che hanno supportato anche quest'anno la rivista Menti Attive, va allo staff della Rivista: Cristina Gagliardi, Tiziana Tregambe, Marzio Marcellini, Lucia Montemurro.

Buon lavoro a tutti!

Editor

Dott. Oriano Mercante MD

Atti del Corso





L'osteoporosi rappresenta una tra le principali malattie dello scheletro nel settore della salute pubblica, perché responsabile di grave disabilità funzionale e, quindi, di un forte impatto sullo stato di salute della popolazione. Negli ultimi anni l'osteoporosi è stata oggetto di un'attenta analisi di politica sanitaria e sociale perché la sua frequenza e le gravi complicanze ad essa associate, presentano un aumento senza precedenti, dovuto principalmente al progressivo invecchiamento della popolazione italiana. L'aumento dell'età è una delle cause principali di perdita di massa ossea in entrambi i sessi, anche se ha un inizio più precoce nella donna. In Italia la percentuale di ultrasessantacinquenni è maggiore del 18% e quella degli ultraottantacinquenni è di circa il 4% con un aumento nei prossimi 40 anni che porterà queste percentuali rispettivamente al 25% ed all'8%. Aumenterà, quindi, la

percentuale di soggetti a rischio di fratture osteoporotiche e di disabilità ad esse conseguenti. I dati epidemiologici italiani derivano dallo studio ESOPPO che ha dimostrato che il 23% delle donne con più di 40 anni e il 14% degli uomini di età maggiore ai 60 anni è affetto da osteoporosi. In conformità a questi dati, si valuta che in Italia più di 3,5 milioni di donne e circa 1 milione di uomini siano affetti da osteoporosi. La prevalenza di osteoporosi in Italia è quindi sovrapponibile a quella osservata nelle popolazioni del Nord America e in diversi paesi europei. Le donne hanno un rischio maggiore di circa 4 volte rispetto agli uomini di sviluppare un'osteoporosi e le conseguenti complicanze fratturative: una donna su due e un uomo su otto, di età superiore ai 50 anni presenterà una frattura da fragilità nel restante periodo di vita. L'incidenza della frattura di femore aumenta esponenzialmente dai 65 anni in poi, raggiungendo oltre 400 casi su 10000 nelle donne ultraottantacinquenni. Si calcola che nei paesi occidentali la mortalità annua delle fratture di femore abbia superato quella del tumore gastrico e pancreatico; il rischio di presentare nel corso della vita una frattura di femore è maggiore, per le donne, del rischio complessivo di tumore mammario, endometriale e ovarico, e per gli uomini, è maggiore del rischio di tumore della prostata. I costi sociali di una frattura di femore sono rilevanti, basti pensare ai soli costi diretti legati al ricovero ospedaliero. Si stima che il Servizio Sanitario Nazionale abbia dovuto affrontare una spesa superiore al miliardo di Euro già nel 2002, in gran parte legata ai costi diretti di ospedalizzazione. Ma non devono essere sottovalutate neanche le fratture vertebrali; si stima che in Italia circa 1 milione di donne abbia almeno una frattura vertebrale; queste pazienti rappresentano un gruppo particolarmente vulnerabile perché una pregressa frattura vertebrale si associa ad un aumento del rischio di recidiva di 3-5 volte, specie nel primo anno dopo l'evento fratturativo, e ad un rischio doppio di frattura del femore. L'obiettivo di questo corso è quello di fornire ai partecipanti le informazioni essenziali e fondamentali per poter affrontare in modo corretto i principali problemi concernenti la risoluzione di problemi diagnostici e terapeutici. Questo percorso si realizza, in una prima fase, con un inquadramento su temi di particolare attualità inerenti l'autofagia, come player nel mantenimento scheletrico, sull'inquadramento fisiopatologico e diagnostico dell'osteoartrite. Successivamente, vi saranno due sessioni dedicate ad inquadrare alcune osteopatie metaboliche con un focus su crescita ed osteoporosi, effetti muscolo scheletrici dell'acromegalia, patogenesi delle fratture atipiche di femore, effetti scheletrici degli antipertensivi, sarcopenia quale causa di fragilità scheletrica e cadute, ruolo della vitamina D nell'iperparatiroidismo primitivo, sull'associazione tra sindrome metabolica ed osteoporosi e sugli effetti scheletrici del trattamento antidiabetico. Il secondo giorno per favorire il massimo di interattività, per stimolare il confronto scientifico, per rendere chiari e funzionali i percorsi diagnostico-terapeutici il gruppo dei partecipanti sarà suddiviso in quattro sottogruppi. Ogni sottogruppo si confronterà con sei tutors su aspetti clinici preordinati della durata di 45 minuti ognuno (casi clinici). Ciascun sottogruppo, inoltre, discuterà in sessioni di 45' con altri due tutors su: farmaci e riabilitazione, e sull'inquadramento delle fratture vertebrali da osteoporosi attraverso le diverse tecniche di imaging. In particolare, nell'ambito di queste sessioni a piccoli gruppi sarà affrontato il tema della diagnostica strumentale dell'osteoporosi focalizzando l'attenzione sul ruolo di tecnologie complementari e/o alternative alla DXA, come la QCT, pQCT e ultrasuoni, nell'identificare il soggetto a rischio di frattura. Infatti una riduzione della massa ossea all'indagine densitometrica mediante DXA, viene a tutt'oggi riconosciuta come il più importante fattore predittivo del rischio di frattura. Il ruolo centrale della densitometria è confermato dal fatto che per l'Organizzazione Mondiale della Sanità è possibile la diagnosi di osteoporosi anche in assenza di fratture da fragilità sulla base del dato densitometrico. Il valore diagnostico soglia è di un T-score inferiore a -2,5 SD (T-score = confronto del valore misurato con quello medio di soggetti adulti sani

dello stesso sesso). La densitometria ossea valuta il rischio di frattura e il T-score rappresenta il test diagnostico dell'osteoporosi analogamente a quanto la misurazione della pressione arteriosa serve per diagnosticare la presenza di pressione arteriosa e, quindi, predire il rischio di complicanze cardiovascolari (es. ictus). Molto importante nella pratica è saper valutare correttamente la risposta fornita dalla densitometria che non consente da sola di formulare una corretta diagnosi clinica e richiede, quindi, di essere integrata da un'accurata raccolta dell'anamnesi del paziente, dall'esame obiettivo e da una serie di accertamenti laboratoristici. Disponendo di tutti questi elementi sarà possibile effettuare una corretta diagnosi differenziale. I referti densitometrici che sono comunemente rilasciati possono generare equivoci sia nella diagnosi di patologia sia nell'individuazione del corrispondente rischio di frattura: ad esempio definire automaticamente "osteoporosi" un T-score $\leq 2,5$ può semplificare eccessivamente la fase diagnostica rendendo apparentemente superflua la diagnosi differenziale. Peraltro, associare automaticamente l'osteopenia ad un basso rischio di frattura soltanto in base al T-score può indurre una sottostima del rischio se non si tiene conto dei fattori di rischio concomitanti. A conferma di quanto sopra esposto sta anche la più recente definizione di osteoporosi nella quale la massa ossea misurata con la densitometria è considerata il determinante prevalente (60-80%), ma non unico della resistenza dell'osso. Il rimanente 40-20% è correlato ad altre caratteristiche dell'osso (spesso definite qualitative) quali microarchitettura, turnover osseo, conformazione geometrica, etc. Alla corretta esecuzione tecnica della densitometria e alla sua corretta interpretazione sarà dedicata una sessione del corso. La riduzione della densità minerale ossea rappresenta non solo il criterio indispensabile per la diagnosi di osteoporosi, ma anche è un parametro fondamentale su cui basare l'indicazione al trattamento farmacologico. La soglia diagnostica espressa in T-score non coincide con la soglia terapeutica poiché altri fattori scheletrici ed extrascheletrici condizionano il rischio di frattura del singolo paziente e la decisione di intraprendere o meno la terapia. Il Corso terminerà con una messa a fuoco su aspetti terapeutici abbastanza controversi nella pratica clinica: effetti scheletrici del trattamento a lungo termine e della drug holiday, effetti sui compartimenti ossei del collo del femore dell'inibizione del RANKL, effetti scheletrici e safety della terapia osteoanabolica, ruolo dello stimolo meccanico nella salute ossea, ruolo dei farmaci per l'osteoporosi nel trattamento dell'osteoartrosi, trattamento farmacologico della sarcopenia e sulla prevenzione delle cadute nel grande anziano. Per concludere, gli organizzatori si augurano che al termine di quest'appuntamento i partecipanti abbiano una visione integrata della gestione del paziente osteoporotico che nella pratica clinica è resa ancor più difficile dalla contemporanea presenza di altre comorbidità. Vedere in ambulatorio pazienti che presentano contemporaneamente all'osteoporosi altre malattie (es. aterosclerosi, malattie cardiovascolari, diabete mellito) rappresenta un'evenienza molto comune e rende più difficile il loro trattamento per il numero di farmaci che devono assumere. A volte questi farmaci possono aggravare l'osteoporosi come accade, ad esempio, nel caso di terapie croniche con corticosteroidi, anticoagulanti, anticonvulsivanti, diuretici dell'ansa, etc. Questa è la grande differenza tra quanto descritto nei trials clinici e quanto si osserva nella pratica quotidiana. La molteplicità delle patologie dei pazienti ambulatoriali pone una serie di quesiti pratici relativi alla scelta del farmaco, all'individuazione dei test laboratoristici e strumentali da usare nel follow-up, per valutare la risposta del paziente alla terapia prescritta per l'osteoporosi. Ancora, i quesiti che il medico dovrà prendere in considerazione sono: quali sono gli effetti collaterali dei farmaci di più comune impiego come i bisfosfonati? Quali sono i loro meccanismi di azione e quali interferenze possono avere con altri farmaci? Per quanto tempo dovrà durare il trattamento? E' possibile prevedere una loro associazione ai farmaci anabolizzanti quali teriparatide e paratormone? E' possibile prevedere un trattamento ciclico dell'osteoporosi? In ambito preventivo, quali sono i mezzi per individuare i soggetti a rischio per indirizzarli verso uno screening diagnostico mirato? Qual'è il contributo reale della densitometria nella diagnostica dell'osteoporosi? Il corso si pone come obiettivo di affrontare e dare una risposta in termini pratici a questi rilevanti problemi.

Cristiano Maria Francucci

Dipartimento di Post Acuzie Continuità Assistenziale, UOC di Medicina Riabilitativa INRCA-IRCCS, Ancona Gruppo Villa Maria Care & Research, San Pier Damiano Hospital - Faenza (Ravenna)

Patrizia Giacchetti

Dipartimento di Post Acuzie Continuità Assistenziale, UOC di Medicina Riabilitativa INRCA-IRCCS, Ancona

Oriano Mercante

Dipartimento di Post Acuzie Continuità Assistenziale UOC di Medicina Riabilitativa INRCA- IRCCS, Ancona

Renata Caudarella

Fondazione "Ettore Sansavini" per la Ricerca Scientifica ONLUS - Lugo (Ravenna)

Autofagia e fisiopatologia dello scheletro

Simone Cenci

Divisione di genetica e Biologia Cellulare, Programma di Fisiopatologia dell'Osso, Istituto Scientifico San Raffaele e Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Riassunto. A lungo e ingiustamente considerate cellule inerti di un tessuto con funzioni di semplice protezione e sostegno, alle cellule dell'osso viene oggi riconosciuta una intensa attività metabolica e numerose funzioni integrative che vanno ben oltre il semplice ruolo strutturale dello scheletro.

Non deve, pertanto, stupire che l'*autofagia*, un processo cellulare altamente conservato e che negli ultimi anni sta svelando molteplici ruoli in differenziamento e specializzazione cellulare, giochi ruoli fondamentali nella fisiologia delle cellule fondamentali dell'osso, sia di origine mesenchimale (osteoblasti ed osteociti) che ematopoietica (osteoclasti), con profonde implicazioni per le principali malattie degenerative, infiammatorie e neoplastiche dello scheletro.

Parole chiave: autofagia, processo cellulare, recettori autofagici

Abstract. Long viewed as inert elements of a scaffold tissue, bone cells are now recognized as characterized by intense metabolic activity and complex integrative functions across different systems.

Macroautophagy, conventionally referred to as *autophagy*, is a highly conserved cellular recycling strategy that in recent years disclosed variegated functions in cell lineage differentiation and specialization. New roles are emerging in bone cells, both of mesenchymal (osteoblasts, osteocytes) and hematopoietic (osteoclasts) origin, with profound implications for involutional, inflammatory, and neoplastic bone disorders.

Keywords: autophagy, cellular recycling strategy, autophagic receptors

INTRODUZIONE: AUTOFAGIA ED OSSO

Massa, struttura e funzione dell'osso sono strettamente regolate da stimoli di natura ormonale e meccanica. Nell'individuo adulto, ciò avviene attraverso l'azione coordinata nel tempo e nello spazio di cellule che riassorbono il tessuto osseo e di elementi che ne formano di nuovo. Le prime sono gli *osteoclasti*, di origine mieloide, e le seconde sono gli *osteoblasti*, cellule mesenchimali specializzate nella deposizione di matrice. I cicli ordinati di riassorbimento e formazione (*rimodellamento osseo*) rappresentano la base cellulare dell'omeostasi scheletrica. Una volta circondati dalla matrice da essi stessi deposta, gli osteoblasti si differenziano in *osteociti*, elementi deputati a trasdurre stimoli meccanici in risposte biologiche. La *macroautofagia*, per convenzione semplicemente indicata come *autofagia*, è un determinante fondamentale nella sopravvivenza e nella funzione di ciascuno di questi tipi cellulari.

La relazione tra autofagia e fisiopatologia dello

scheletro è emersa da uno studio *genome-wide* su densità minerale ossea al polso che ha rivelato associazione tra salute ossea e numerosi geni regolatori di autofagia (tra i quali: *ATG5*, *ATG7*, *ATG12*, *PIK3C3*, *GABARAPL1*, *BECN1*).^[1]

Il presente saggio intende riassumere alcuni studi recenti che hanno svelato il ruolo di autofagia nelle cellule fondamentali dell'osso e in alcune esemplari condizioni patologiche dello scheletro.

AUTOFAGIA, STRATEGIA ESSENZIALE PER LA CELLULA

L'autofagia è una strategia cellulare che ingloba substrati sovra-molecolari in vescicole a doppia membrana per consegnarli al lisosoma, dove vengono degradati e riciclati. L'autofagosoma è riconoscibile biochimicamente e mediante *imaging* cellulare grazie ad una proteina, LC3, che "decora" le membrane dell'autofagosoma dopo lipidazione^[2]. La funzione primitiva dell'autofagia, presente già in organismi unicellulari ed estremamente conservata, è il

mantenimento dell'omeostasi cellulare in condizioni di privazione di nutrienti. Tale funzione è presente anche in eucarioti superiori e mammiferi. Ad esempio, topi geneticamente privi di autofagia non riescono a superare la finestra temporale di fisiologica *starvation* che segue il parto e precede il primo allattamento^[2]. Oltre a fornire energia, l'autofagia è un'essenziale fonte di substrati per i processi anabolici, ed è pertanto coinvolta in sviluppo tissutale e differenziamento cellulare: nei mammiferi, ad esempio, l'autofagia è particolarmente intensa dopo la fecondazione, ed è necessaria per lo sviluppo embrionale^[2,3]. Inoltre il differenziamento di numerose linee cellulari, quali ad esempio eritrociti, linfociti ed adipociti, dipende da autofagia^[2]. La funzione fisiologica in svariati organi e tessuti si riflette nel fatto che disfunzioni dei meccanismi autofagici sono alla base di numerosissime patologie, di natura endocrino-metabolica, degenerativa, infiammatoria e tumorale^[4].

AUTOFAGIA SELETTIVA E RECETTORI AUTOFAGICI

A lungo vista come un processo non selettivo, in contrasto con il *sistema ubiquitina-proteasoma*, all'autofagia è ora riconosciuta la capacità di degradare selettivamente strutture cellulari, quali macromolecole danneggiate ed organelli, per svolgere un fondamentale controllo di qualità^[5]. La selettività del riconoscimento del substrato da degradare è garantita da specifiche proteine adattatrici che fungono da recettori autofagici, aventi in comune le capacità molecolari di:

1. riconoscere il substrato mediante il legame con l'ubiquitina (attraverso un dominio che conferisce *ubiquitin binding activity*, e pertanto denominato UBA);
2. legare direttamente il macchinario autofagico attraverso un dominio legante LC3 (*LC3-interacting region*, LIR);
3. polimerizzare tra loro^[5,6].

La lista dei recettori autofagici è in costante crescita. I recettori finora riconosciuti nei mammiferi includono: SQSTM1/p62 - il meglio caratterizzato, indicato come prototipo dei recettori autofagici -, NBR1, optineurin, NDP52 e Nix. Il macchinario è completato da ulteriori proteine adattatrici che interagiscono con i recettori ed i componenti autofagici per assemblare l'autofagosoma nascente intorno al *cargo* da degradare. La degradazione selettiva è stata riconosciuta per numerose strutture cellulari, tra cui: perossisomi (*pexofagia*),

mitocondri (*mitofagia*), ribosomi (*ribofagia*), granuli secretori (*zimofofia*), aggregati proteici (*aggrefagia*), ed il reticolo endoplasmico (*reticulofagia* o *ER-fagia*)^[5]. La capacità di riconoscere patogeni intracellulari (*xenofagia*) sottolinea il fondamentale ruolo di autofagia in immunità innata, in cui i recettori autofagici (*SQSTM1-like receptors*, SLR) rappresentano una nuova categoria di *pattern recognizing receptors*^[6].

AUTOFAGIA IN OSTEOCLASTI

Gli osteoclasti derivano da precursori circolanti della linea monocitico-macrofagica che vengono reclutati nel midollo osseo da un gradiente di chemochine, quali CXCL12 ed un derivato della sfingomielina, sfingosina-1-fosfato (S1P). Quest'ultimo è stato recentemente identificato quale potente chemoattraente per i precursori osteoclastici, che esprimono il recettore per tale mediatore (S1PR)^[7]. Oltre a mediare chemiotassi, S1P controlla autofagia ed è aumentato in post-menopausa, con possibili implicazioni per l'aumentato riassorbimento osseo tipico del deficit estrogenico^[8,9].

L'ipossia è un potente stimolo per l'osteoclastogenesi^[10]. Recenti evidenze suggeriscono che tale stimolo potrebbe almeno in parte dipendere dalla stimolazione di alcuni geni autofagici (BNIP3 e MAP1LC3)^[11]. Inoltre, il macchinario autofagico media un rilevante ruolo non canonico nel differenziamento degli osteoclasti, attraverso il controllo dell'organizzazione di *actin ring* e della formazione del *ruffled border*, ovvero il dispositivo di membrana che interfaccia la camera di riassorbimento osseo^[12,13].

Una prova a favore di un ruolo-chiave di autofagia nella funzione degli osteoclasti è la malattia ossea di Paget (*Paget Disease of Bone*, PDB)^[14]. Il Paget è un disordine osseo età-dipendente caratterizzato da foci di *turnover* disorganizzato, che conduce a deformità scheletriche e fratture. Tale malattia è considerata principalmente una disfunzione degli osteoclasti, che si presentano aumentati per dimensione, contenuto di nuclei ed attività. L'eziologia del PDB consiste nella combinazione di fattori genetici ed ambientali. L'unico gene finora causalmente associato al Paget è *SQSTM1*, che codifica per il prototipo dei recettori autofagici p62, con mutazioni localizzate tipicamente al dominio UBA, che ne riducono o aboliscono la funzione. Topi *knock-in* per la mutazione murina (P394L), equivalente alla più tipica mutazione umana (P392L), riproducono gli elementi essenziali della malattia umana.

Inoltre, precursori osteoclastici mutanti mostrano aumento della espressione di *SQSTM1*, *ATG5* e *MAP1LC3* e del flusso autofagico compressivo^[15].

AUTOFAGIA IN OSTEOLASTI ED OSTEOCITI

Benchè l'esatta funzione di autofagia negli osteoblasti debba ancora essere compresa, studi su topi geneticamente modificati hanno dimostrato l'importanza di autofagia in queste cellule. Topi *knock-in* in cui il recettore autofagico NBR1 è modificato nei domini di legame per l'ubiquitina e di interazione con LC3 presentano aumento del differenziamento e dell'attività degli osteoblasti^[16]. L'ablazione nella linea osteoblastica dei geni della famiglia FOXO (*forkhead box O*), potenti induttori di geni autofagici, induce stress ossidativo e morte cellulare e genera un fenotipo di precoce l'invecchiamento dello scheletro; al contrario, la sovraespressione di FOXO3 previene la perdita di massa ossea associata all'invecchiamento^[17]. Gli osteociti hanno una vita estremamente lunga ed una architettura cellulare che ricorda quella dei neuroni, con numerosi processi dendritici che interconnettono gli osteociti tra di loro a formare una rete collegata con gli osteoblasti e le *bone-lining cells*. Si ritiene che la trasduzione delle forze meccaniche in risposte biologiche capaci di rimodellare l'osso sia la principale funzione del *network* osteocitario. Studi *in situ* hanno rivelato un'intensa attività autofagica costitutiva negli osteociti, mentre esperimenti su modelli cellulari *in vitro* hanno suggerito che una bassa tensione parziale di ossigeno e la mancanza di nutrienti - condizioni in cui è plausibile che gli osteociti possano trovarsi - stimolino autofagia in tali cellule^[18]. A testimoniare un ruolo fisiopatologicamente rilevante, glucocorticoidi ad alte o basse dosi sono in grado, rispettivamente, di ridurre o di potenziare autofagia e risposte antiossidanti^[19,20].

AUTOFAGIA E NICCHIE DEL MIDOLLO OSSEO

Tra le funzioni più sofisticate del tessuto osseo vi è quella di ospitare *nicchie* deputate al mantenimento di preziose popolazioni di cellule progenitrici o altamente specializzate per l'intera vita dell'individuo. Non si tratta di un ruolo passivo: attraverso numerosi tipi cellulari, tra cui le cellule ossee stesse, l'ambiente osseo crea i siti in cui dette popolazioni possono risiedere e mantenersi. Tra queste, la nicchia ematopoietica, responsabile della formazione di tutte le cellule del sangue, e la nicchia plasmacellulare, che garantisce una componente

importante della memoria immunologica adattativa, ovvero quella anticorpale. Recenti scoperte hanno rivelato che l'autofagia riveste un ruolo essenziale in entrambe queste nicchie. La cellula ematopoietica staminale (*hematopoietic stem cell*, HSC) ha bisogno di autofagia per prevenire l'accumulo di danni genetici e cellulari, ed automantenersi^[21]. Inoltre, specifici microRNA che regolano l'espansione ed il rinnovamento del pool di HSCs agiscono regolando *SQSTM1/p62*^[22].

Le plasmacellule memoria, che si formano dopo il processo di *affinity maturation* degli anticorpi che ha luogo nel centro germinativo, trovano nel midollo osseo l'ambiente adatto ove risiedere virtualmente per tutta la vita. I determinanti estrinseci ed intrinseci che permettono a tali cellule di occupare la propria nicchia osteomidollare, relativamente poco noti, sono importanti sia per comprendere l'immunità adattativa, ma anche perché ci si attende che forniscano meccanismi coinvolti nella genesi del mieloma multiplo, la controparte maligna delle plasmacellule midollari. In virtù dell'origine osteomidollare, e dei rapporti viziosi che questo tumore stabilisce con le cellule circostanti, il mieloma rappresenta il paradigma delle neoplasie che sovvertono l'ambiente osseo per progredire ed evolversi. Il nostro gruppo ha recentemente scoperto che l'autofagia è assolutamente necessaria per il mantenimento del pool di plasmacellule memoria nel midollo osseo^[23]. Questa scoperta può contribuire a spiegare perché il mieloma multiplo è dipendente da autofagia, e a disegnare nuovi bersagli terapeutici^[24,25].

BIBLIOGRAFIA

4. Zhang L, Guo YF, Liu YZ, Liu YJ, Xiong DH, Liu XG, Wang L, Yang TL, Lei SF, Guo Y, et al. Pathway-based genome-wide association analysis identified the importance of regulation-of-autophagy pathway for ultradistal radius BMD. *J Bone Miner Res* 2010; 25:1572-80
5. Mizushima N, Komatsu M. Autophagy: renovation of cells and tissues. *Cell* 2011; 147:728-741
6. Kroemer G, Marino G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response. *Mol Cell* 2010; 40: 280-293
7. Choi AM, Ryter SW, Levine B. Autophagy in human health and disease. *N Engl J Med*. 2013; 368(19):1845-63
8. Johansen T, Lamark T. Selective autophagy mediated by autophagic adapter proteins. *Autophagy* 2011; 7:279-296
9. Deretic V, Saitoh T, Akira S. Autophagy in infection, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013; 13:722-737
10. Pederson L, Ruan M, Westendorf JJ, Khosla S, Oursler MJ. Regulation of bone formation by osteoclasts involves Wnt/BMP signaling and the chemokine sphingosine-1-phosphate. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105:20764-9

11. Ishii M, Kikuta J. Sphingosine-1-phosphate signaling controlling osteoclasts and bone homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1831:223-7
12. Lee SH, Lee SY, Lee YS, Kim BJ, Lim KH, Cho EH, Kim SW, Koh JM, Kim GS. Higher circulating sphingosine 1-phosphate levels are associated with lower bone mineral density and higher bone resorption marker in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:E1421-8
13. Arnett TR, Gibbons DC, Utting JC, Orriss IR, Hoebertz A, Rosendaal M, Meghji S. Hypoxia is a major stimulator of osteoclast formation and bone resorption. *J Cell Physiol* 2003; 196:2-8
14. Zhao Y, Chen G, Zhang W, Xu N, Zhu JY, Jia J, Sun ZJ, Wang YN, Zhao YF. Autophagy regulates hypoxia-induced osteoclastogenesis through the HIF-1 α /BNIP3 signaling pathway. *J Cell Physiol* 2012; 227:639-48
15. DeSelm CJ, Miller BC, Zou W, Beatty WL, van Meel E, Takahata Y, Klumperman J, Tooze SA, Teitelbaum SL, Virgin HW. Autophagy proteins regulate the secretory component of osteoclastic bone resorption. *Dev Cell* 2011; 21:966-74
16. Chung YH, Yoon SY, Choi B, Sohn DH, Yoon KH, Kim WJ, Kim DH, Chang EJ. Microtubule-associated protein light chain 3 regulates Cdc42-dependent actin ring formation in osteoclast. *Int J Biochem Cell Biol* 2012; 44:989-97
17. Hocking LJ, Whitehouse C, Helfrich MH. Autophagy: a new player in skeletal maintenance? *J Bone Miner Res* 2012; 27:1439-47
18. Daroszewska A, van 't Hof RJ, Rojas JA, Layfield R, Landao-Basonga E, Rose L, Rose K, Ralston SH. A point mutation in the ubiquitin-associated domain of SQSMT1 is sufficient to cause a Paget's disease-like disorder in mice. *Hum Mol Genet* 2011; 20:2734-44
19. Whitehouse CA, Waters S, Marchbank K, Horner A, McGowan NW, Jovanovic JV, Xavier GM, Kashima TG, Cobourne MT, Richards GO, et al. Neighbor of Brca1 gene (Nbr1) functions as a negative regulator of postnatal osteoblastic bone formation and p38 MAPK activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107:12913-8
20. Almeida M. Unraveling the role of FoxOs in bone - insights from mouse models. *Bone* 2011; 49:319-27
21. Zahm AM, Bohensky J, Adams CS, Shapiro IM, Srinivas V. Bone cell autophagy is regulated by environmental factors. *Cells Tissues Organs* 2011; 194:274-8
22. Jia J, Yao W, Guan M, Dai W, Shahnazari M, Kar R, Bonewald L, Jiang JX, Lane NE. Glucocorticoid dose determines osteocyte cell fate. *FASEB J* 2011; 25:3366-76
23. Xia X, Kar R, Gluhak-Heinrich J, Yao W, Lane NE, Bonewald LF, Biswas SK, Lo WK, Jiang JX. Glucocorticoid-induced autophagy in osteocytes. *J Bone Miner Res* 2010; 25:2479-88
24. Mortensen M, Soilleux EJ, Djordjevic G, Tripp R, Lutteropp M, Sadighi-Akha E, Stranks AJ, Glanville J, Knight S, Jacobsen SE, Kranc KR, Simon AK. The autophagy protein Atg7 is essential for hematopoietic stem cell maintenance. *J Exp Med*. 2011; 208:455-67
25. Meenhuis A, van Veelen PA, de LH, van BN, van den Berge IJ, Sun SM, Taskesen E, Stern P, de Ru AH, van Adrichem AJ, Demmers J, Jongen-Lavrencic M, Lowenberg B, Touw IP, Sharp PA, Erkeland SJ. MiR-17/20/93/106 promote hematopoietic cell expansion by targeting sequestosome 1-regulated pathways in mice. *Blood*. 2011; 118: 916-25
26. Pengo N, Scolari M, Oliva L, Milan E, Mainoldi F, Raimondi A, Fagioli C, Merlini A, Mariani E, Pasqualetto E, Orfanelli U, Ponzoni M, Sitia R, Casola S, Cenci S. Plasma cells require autophagy for sustainable immunoglobulin production. *Nat Immunol*. 2013; 14: 298-305
27. Hideshima T, Anderson KC. Biologic impact of proteasome inhibition in multiple myeloma cells-from the aspects of preclinical studies. *Semin Hematol*. 2012; 49: 223-227
28. Cenci S. Autophagy, a new determinant of plasma cell differentiation and antibody responses. *Mol Immunol*. 2014; 62(2): 289-295

Osteoartrosi: malattia cartilaginea o dell'osso?

Giovanni Minisola

Divisione di Reumatologia, Ospedale di Alta Specializzazione "San Camillo", Roma

Riassunto. L'osteoartrosi è un'importante causa di morbidità, dolore, limitazione funzionale e utilizzo di risorse sanitarie nei soggetti sopra i 50 anni. Negli ultimi anni si è andata sempre meglio chiarendo la stretta relazione intercorrente tra la cartilagine articolare e l'osso subcondrale per quel che concerne la fisiopatologia e la progressione della malattia, rappresentando attualmente un importante settore di ricerca. Nelle prime fasi avvengono in entrambi i compartimenti modificazioni anaboliche, mentre in quelle successive predominano gli eventi catabolici. La sinovia partecipa attivamente al processo osteoartrosico, come è documentato dall'aumentata espressione nei fibroblasti sinoviali di geni che codificano per citochine infiammatorie. In corso di osteoartrosi la sinovite è generalmente di lieve entità ma è comunque in grado di interferire negativamente sul turnover dell'osso subcondrale e della cartilagine. Anche la neoangiogenesi e il coinvolgimento delle terminazioni nervose sensitive contribuiscono all'aumento del danno osteocartilagineo e all'insorgenza della sintomatologia dolorosa. Una più approfondita conoscenza degli eventi biologici che caratterizzano l'osteoartrosi può essere utile per l'identificazione di strategie terapeutiche innovative ed efficaci.

Parole chiave: osteoartrosi, sinovite, malattie reumatiche, cartilagine, osso subcondrale

Abstract. Osteoarthritis is a major cause of morbidity, pain, physical disability and excess health care utilization in people aged 50 and above. The interplay between the articular cartilage and subchondral bone in the pathophysiology of the disease has been increasingly recognized over the last years and is a major focus for current research. In early phases anabolic changes in both articular cartilage and subchondral bone occur, but with the progression of the disease catabolic changes dominate. Synovitis is another component of osteoarthritis demonstrated by the increased expression of genes that encode cytokines in synovial fibroblasts. Even if synovitis seen in osteoarthritis is generally mild, it negatively interferes with subchondral bone and cartilage turnover. Angiogenesis and sensory nerve growth also contribute to joint damage and pain. A better understanding of the biological events involved in this disease could help to identify novel and efficacious treatments.

Keywords: osteoarthritis, synovitis, rheumatic diseases, cartilage, subchondral bone

L'Osteoartrosi (OA) è una malattia che interessa tutte le componenti articolari, quali cartilagine, osso subcondrale, membrana sinoviale, liquido sinoviale, terminazioni nervose, legamenti, strutture periarticolari e menischi.

Il processo osteoartrosico, più in particolare, è prevalentemente caratterizzato da degradazione cartilaginea, rimodellamento osseo e flogosi sinoviale di entità differenti in ciascun caso. Il corrispettivo clinico del coinvolgimento strutturale è costituito da dolore, tumefazione, limitazione funzionale, instabilità articolare, rigidità e scrosci grossolani alla mobilizzazione.

La cartilagine osteoartrosica si caratterizza per

un aumento dell'attività anabolica e di quella catabolica a seconda delle fasi di malattia.

All'inizio della malattia prevalgono, al fine di preservare l'integrità cartilaginea, i meccanismi compensatori anabolici, quali aumentata sintesi di molecole della matrice (collagene, proteoglicani, acido ialuronico) e proliferazione condrocitaria negli strati più profondi della cartilagine.

Con il progredire dell'OA si sviluppano modificazioni cataboliche consistenti in diminuzione della componente cellulare e perdita di grado variabile della componente extracellulare.

Le modificazioni involutive iniziali della

cartilagine articolare portano al suo assottigliamento, alla comparsa di zone di fibrillazione negli strati più superficiali e a fissurazioni del versante articolare. La condropatia diventa sempre più marcata con il trascorrere del tempo fino alla totale distruzione della cartilagine e all'esposizione totale della superficie ossea subcondrale.

Nel corso degli ultimi anni è andata costantemente aumentando l'attenzione dei ricercatori nei confronti dei rapporti intercorrenti tra cartilagine articolare, osso subcondrale e membrana sinoviale. Oggi il disequilibrio tra tali rapporti è ritenuto fondamentale sia per lo sviluppo che per la progressione della malattia^[1,2].

Quanto all'osso subcondrale, nelle fasi precoci dell'OA avvengono modificazioni anaboliche consistenti in un aumento del turnover osseo. Man mano che la malattia progredisce predominano fenomeni osteoinvolutivi rappresentati da rarefazione della trabecolatura subcondrale localizzata sotto aree di osteosclerosi dovute a ispessimento del piatto corticale.

Tutte le modifiche involutive sono mediate da citochine prodotte e circolanti all'interno del microambiente osteocartilagineo.

L'eventuale coesistenza di osteopenia o osteoporosi accentua il danno microstrutturale dell'osso subcondrale alterandone ulteriormente le proprietà biomeccaniche e l'integrità in ragione di un cospicuo assottigliamento dell'area corticale subcartilaginea.

Poiché è accertato che l'omeostasi cartilaginea è fortemente dipendente dall'integrità dell'osso sottostante, ne consegue che un approccio terapeutico dettato da criteri fisiopatologici deve tenere conto di tale circostanza.

Il continuo processo di rimodellamento dell'osso subcondrale tipico dell'OA condiziona lo sviluppo di osteofiti che possono essere considerati sul piano fenotipico l'esasperazione reattiva ed esuberante degli analoghi fenomeni di rimodellamento che, in sede subcondrale, determinano ispessimento sclerotico dell'osso corticale adiacente alla cartilagine. E' questa la forma più classica e comune di OA, definita ipertrofica.

Accanto alla forma predetta viene talvolta considerata una variante cosiddetta atrofica contraddistinta da assenza di osteofiti e da consistente rarefazione ossea subcondrale. Alcuni rilievi fanno ritenere che questa sia la forma di OA che si riscontra più spesso quando coesiste una condizione osteopenica o francamente osteoporotica.

I predetti fenomeni, globalmente considerati, indeboliscono la struttura rendendola più vulnerabile al carico, come è dimostrato dalle lesioni dell'osso subcondrale evidenziate dalla Risonanza Magnetica Nucleare (RMN). Tali lesioni sono espressione di eccessivo turnover osseo e di danneggiamento dell'area coinvolta per incompetenza rispetto al carico cui è stata esposta.

I principali fattori in grado di compromettere l'efficienza e l'integrità dell'osso subcondrale sono la predisposizione genetica, il sesso, l'età, l'eccesso ponderale, il maleallineamento, il deficit di vitamina D, l'attività fisica eccessiva o mal condotta, i traumi e i distorsioni articolari congeniti o acquisiti.

Un'importante attrice nel complesso scenario del processo osteoartrosico è la sinovite; i fibroblasti della membrana sinoviale, infatti, vengono coinvolti ed esprimono geni che codificano per citochine infiammatorie. La sinovite è associata a iperproduzione di liquido sinoviale ed è alla base dei versamenti articolari frequentemente osservati nel corso della malattia^[3].

Nelle fasi di riacutizzazione dell'OA sono pressoché costanti episodi di sinovite che, con il tempo, possono assumere il carattere della cronicità. La membrana sinoviale infiammata produce mediatori della flogosi, come le citochine, che svolgono un ruolo nel determinismo dell'osteoporosi iuxta-articolare. I mediatori, a loro volta, modulano l'espressione di Receptor Activator of Nuclear Factor kappa B Ligand (RANKL) la cui attività favorisce il riassorbimento osteoclastico nelle zone di contatto tra la membrana sinoviale e l'osso subcondrale. Il processo è molto simile a quello che si svolge in corso di artrite reumatoide, ma è quantitativamente meno rilevante.

Recentemente è stato dimostrato che RANKL di verosimile origine condrocitaria e localizzato nella matrice extracellulare di cartilagine osteoartrosica umana è potenzialmente in grado di raggiungere l'osso subcondrale attraversando lo strato cartilagineo calcificato. Altri studi hanno dimostrato che RANKL solubile è prodotto da condrociti ipertrofici e agisce con modalità paracrine nell'osso subcondrale^[4].

L'iperplasia sinoviale stimola la neoangiogenesi favorendo il mantenimento di uno stato infiammatorio e l'aumento del panno sinoviale^[5]. La neoangiogenesi avviene anche in corrispondenza degli osteofiti, dei menischi e della zona di congiunzione osteocondrale.

La neocomunicazione anatomica tipica dell'OA a partenza dall'osso subcondrale e a diffusione

nella cartilagine articolare non calcificata costituisce la base fisiopatologica per l'estensione nella neoangiogenesi e per l'espansione delle terminazioni nervose sensitive attraverso la giunzione osteocondrale^[5]. Quest'ultima circostanza gioca un ruolo importante nel mantenimento del dolore cronico osteoartrosico ascrivibile a una persistente stimolazione nocicettiva cui fa seguito un'importante sensitizzazione periferica e centrale con abbassamento della soglia del dolore.

Le degenerazioni meniscali sono di frequente riscontro in corso di OA sotto forma di frammentazioni, fissurazioni e lacerazioni di diversa entità. La degenerazione solitamente inizia all'interno della struttura meniscale e tende a diffondersi in superficie^[6]. Frequente è l'associazione con sinovite perimeniscale e con calcificazioni diffuse. La perdita dell'integrità meniscale compromette la funzionalità articolare e la corretta distribuzione del carico, contribuendo al mantenimento e all'aggravamento della malattia.

In una condizione osteoartrosica particolarmente frequente e invalidante, la gonartrosi, è emerso recentemente il ruolo svolto dal tessuto adiposo infrapatellare quale possibile fonte di infiammazione^[7]. Si tratta di un tessuto ricco non solo di adipociti, ma anche di macrofagi, linfociti T e cellule mesenchimali. Anche se le funzioni di tale struttura non sono ancora del tutto note, numerosi rilievi inducono a ritenere che il tessuto adiposo infrapatellare sia una componente attiva in corso di OA del ginocchio in grado di modulare la flogosi locale e di interagire con i vari tessuti articolari.

Va altresì considerato che esistono evidenze in ordine alle quali l'unità di congiunzione osso-cartilagine può essere interessata in corso di sindrome metabolica, frequentemente associata all'OA, e che, peraltro, l'OA deve essere considerata un'importante componente della stessa sindrome condividendone il profilo infiammatorio e biochimico.

La disfunzione endoteliale tipica della sindrome metabolica condiziona l'insorgenza di ischemia subcondrale, un importante fattore favorente l'insorgenza e la progressione dell'OA in virtù di un effetto ischemico diretto sull'osso subcondrale; due importanti conseguenze di tale effetto sono l'apoptosi osteocitaria nelle aree interessate dal deficit di vascolarizzazione e la riduzione dell'apporto nutritivo alla cartilagine adiacente.

Una prova indiretta del danno osseo da ridotto flusso microcircolatorio locale è fornita dalle

immagini di RMN che, in corso di OA, mostrano nell'osso subcondrale lesioni simili a quelle che si osservano nell'osteonecrosi asettica.

L'importanza delle tecniche per immagini per la valutazione diagnostica e prognostica di tutte le strutture articolari è ben nota. Pur essendo la metodica radiografica tradizionale la tecnica più impiegata, è crescente l'utilizzo della RMN per superare i limiti della metodica stessa^[8].

La capacità della RMN di valutare l'articolazione nella sua interezza e di permettere un'osservazione tridimensionale è cruciale, infatti, per comprendere la storia naturale della malattia, per seguirne la progressione e per valutare la risposta ai trattamenti convenzionali e innovativi.

La tomografia computerizzata, la scintigrafia e l'ecografia sono da considerare metodiche potenzialmente importanti ma attualmente sussidiarie rispetto alla radiologia classica e alla RMN.

La conoscenza sempre più approfondita dei meccanismi che in corso di OA coinvolgono le varie strutture articolari sono alla base delle nuove prospettive terapeutiche di tipo farmacologico; esse potranno aumentare l'armamentario terapeutico attuale consistente di condroprotettori locali e sistemici, anti-infiammatori non steroidei, steroidi per via intra-articolare e analgesici periferici e centrali. Per quel che concerne i target di tipo infiammatorio, appare sempre più evidente che la flogosi sinoviale può costituire un bersaglio interessante, come hanno evidenziato i favorevoli risultati degli studi effettuati con metotressato e con agenti biotecnologici anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) α ^[9].

L'osso subcondrale è un altro target razionale sulla base delle evidenze che hanno dimostrato un'associazione tra le lesioni nel suo contesto e la sintomatologia dell'OA. I risultati favorevoli ottenuti impiegando risedronato, zoledronato e ranelato di stronzio fanno ritenere che il target osseo debba essere considerato nella strategia terapeutica globale della malattia^[10].

Poiché, com'è noto, la cartilagine articolare è priva di strutture nervose, è stato sempre poco chiaro perché la sua degenerazione provochi dolore. Anche se non può essere trascurata la genesi sinoviale della sintomatologia, va tuttavia segnalato che nelle aree interessate dall'OA è stata recentemente evidenziata una crescita di fibre nervose sensitive, specie in corrispondenza della giunzione osteocondrale, mediata da iperespressione di Nerve Growth Factor (NGF). Tanezumab, un anticorpo monoclonale umanizzato anti-NGF, si è

dimostrato efficace nel controllare la sintomatologia dolorosa tipica dell'OA^[11].

In conclusione, l'OA deve essere considerata una malattia multifattoriale di tutta l'articolazione, con un complesso meccanismo fisiopatologico che vede un'interazione tra le varie strutture e i vari tessuti che la compongono. La conoscenza approfondita delle cause e dei processi che provocano e mantengono l'OA sono essenziali per ottimizzare le risorse diagnostiche e per un approccio terapeutico preciso, globale e personalizzato.

BIBLIOGRAFIA

1. Lories RJ, Luyten FP. The bone-cartilage unit in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 43-9
2. Goldring SR. Role of bone in osteoarthritis pathogenesis. *Med Clin North Am* 2009; 93: 25-35
3. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 625-35
4. Moreno-Rubio J, Herrero-Beaumont G, Tardio L, Alvarez-Soria MA, Largo R. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and prostaglandin E(2) modulate the synthesis of osteoprotegerin and RANKL in the cartilage of patients with severe knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 478-88
5. Mapp PI, Walsh DA. Mechanisms and targets of angiogenesis and nerve growth in osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8: 390-8
6. Man GS, Mologhianu G. Osteoarthritis pathogenesis - a complex process that involves the entire joint. *J Med Life* 2014; 7: 37-41
7. Ioan-Facsinay A, Kloppenburg M. An emerging player in knee osteoarthritis: the infrapatellar fat pad. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: 225-33
8. Karrasch C, Lynch S. Practical approach to hip pain. *Med Clin North Am* 2014; 98: 737-54
9. Verbruggen G, Wittoek R, Vander Cruyssen B, Elewaut D. Tumour necrosis factor blockade for the treatment of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a double blind, randomised trial on structure modification. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 891-8
10. Wenham CY, Conaghan PG. New horizons in osteoarthritis. *Age Ageing* 2013; 42: 272-8
11. Lane NE, Schnitzer TJ, Birbara CA, et al. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2010; 363: 1521-31

Biomarkers nell'osteoartrosi

Nazzarena Malavolta, Elisa Rossi, Rita Mulè, Gentiana Vukatana, Angela Buffa, Marica Trevisani, Stefania Corvaglia

UOS di Reumatologia Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche - AOU di Bologna Policlinico S. Orsola-Malpighi Alma Mater Studiorum Università degli studi di Bologna

Riassunto. L'osteoartrosi è caratterizzata da un processo dinamico del turnover tissutale articolare associato al rilascio di frammenti molecolari di matrice dalla cartilagine articolare, dall'osso sub condrale e dai tessuti sinoviali. Questi frammenti, quando sono presenti nel sangue e/o nelle urine, nel contesto di parametri clinici e radiografici significativi per osteoartrosi, potrebbero essere utilizzati come markers biochimici. Tali biomarkers hanno grandi potenzialità nell'osteoartrosi clinica e nella ricerca, possono essere di aiuto nella diagnosi precoce dell'osteoartrosi, nell'identificare importanti target terapeutici, nello sviluppo di trattamenti modificanti la malattia e potrebbero rivelarsi strumento sensibile per la valutazione dell'efficacia del trattamento. Molti dei biomarkers individuati fino ad oggi sono associati con il metabolismo del collagene della cartilagine e dell'osso e con il metabolismo dell'aggreco della cartilagine. Altri marcatori biochimici sono correlati con proteine non collageniche e con la presenza di infiammazione e/o fibrosi. Sulla base del parametro che sono chiamati a valutare, i biomarcatori della OA possono essere classificati come diagnostici, prognostici, investigativi, terapeutici e dell'attività di malattia (BIPED). Attualmente nessun biomarker viene utilizzato nella pratica clinica. Futuri percorsi di ricerca includono lo studio dei meccanismi che sottostanno alla patologia; lo sviluppo di nuovi biomarkers; ulteriori sviluppi tecnologici; individuare score combinati che comprendano markers biochimici e di imaging in un unico algoritmo diagnostico; analizzare la relazione tra biomarkers e prognosi.

Parole chiave: osteoartrosi, markers biochimici, metabolismo del collagene, cartilagine, osso

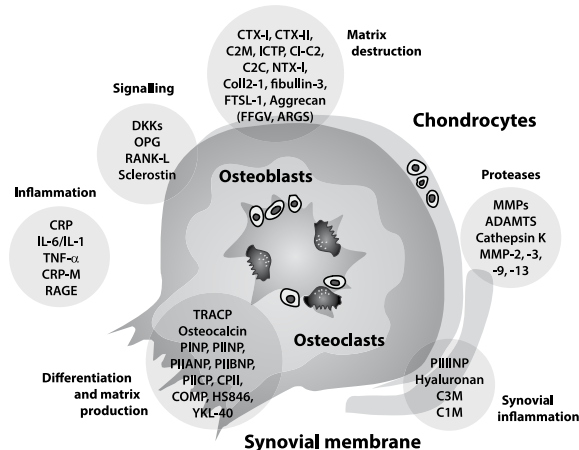
Abstract. Osteoarthritis represents a dynamic process of joint tissue turnover that is associated with release of matrix molecule fragments from articular cartilage, subchondral bone, and synovial tissue. These fragments, when present in blood and/or urine, and when considered in the context of relevant clinical and radiographic osteoarthritis parameters, could serve as useful biochemical markers for osteoarthritis. Such biochemical markers would have great potential in osteoarthritis practise and research, they would help to diagnose osteoarthritis in an early stage, identify important treatment targets, and develop disease-modifying treatments and might prove to be a sensitive way of evaluating treatments efficacy. Many currently investigated biomarkers are associated with collagen metabolism in cartilage or bone, or aggrecan metabolism in cartilage. Other biomarkers are related to non-collagenous proteins, inflammation and/or fibrosis. Biomarkers in osteoarthritis can be categorised using the burden of disease, investigative, prognostic, efficacy of intervention, diagnostic and safety classification (BIPED). Actually none of the best candidate biomarkers has entered clinical use. Future avenues for research include exploration of underlying mechanisms of disease and development of new biomarkers; technological development; design of aggregate scores combining a panel of biomarkers and/or imaging markers into single diagnostic algorithms; and investigation into the relationship between biomarkers and prognosis.

Keywords: osteoarthritis, biochemical markers, collagen metabolism, cartilage, bone

L'osteoartrosi (OA) è la più comune tra le artropatie nella popolazione ed è la più importante causa di morbidità, disabilità e consumo di risorse nell'ambito della popolazione anziana. E' stata sempre considerata il prototipo delle malattie degenerative, ma le evidenze attuali ci dicono invece che si tratta di un processo attivo (osteoartrite) in cui la flogosi

lieve, ma persistente o ripetitiva-ricorrente, gioca un ruolo fondamentale. L'OA è una condizione che colpisce l'intera struttura articolare con degenerazione progressiva della cartilagine, dei menischi, dei legamenti e dell'osso subcondrale, spesso associata a infiammazione della sinovia. La diagnosi è attualmente basata su tecniche di imaging, ma

possibile solo in fase avanzata di malattia. Da qui l'urgenza di identificare e validare biomarcatori precoci di malattia, utili anche per lo screening della popolazione più a rischio, ma anche per identificare importanti target terapeutici, nello sviluppo di trattamenti modificanti la malattia (DMOAD) e potrebbero rivelarsi strumento sensibile per la valutazione dell'efficacia del trattamento. Per il National Institutes of Health (NIH) il biomarcatore è "una caratteristica misurabile in maniera obiettiva e valutata come indicatore di un normale processo biologico, patogenetico o di risposta farmacologica ad un intervento terapeutico". I marcatori di imaging, dalla risonanza magnetica all'ecografia, possono essere utili biomarcatori nella valutazione dell'OA e nello sviluppo di nuovi farmaci. Ad esempio, la risonanza magnetica quantitativa si è dimostrata promettente nella valutazione delle variazioni di volume e spessore della cartilagine. Tuttavia, dati i costi elevati, la disponibilità di strumenti e l'assenza di uno score internazionale validato, l'uso di questa tecnica è ancora molto limitato. Un'alternativa altrettanto promettente, ma più economica e scalabile, è rappresentata dalla determinazione di marcatori biochimici nel sangue, nelle urine o nel liquido sinoviale, che potrebbero riflettere variazioni dinamiche e quantitative del rimodellamento dell'articolazione e, quindi, della progressione della malattia. Nell'ambito della OA, un biomarcatore può essere rappresentato da una molecola effettrice (ad esempio, un operatore di danno articolare), il risultato del danno articolare o entrambi, come si è osservato per i frammenti della matrice extracellulare della cartilagine, primi fra tutti l'acido ialuronico. Molti dei biomarcatori attualmente studiati sono associati al metabolismo del collagene o degli aggregati che rappresentano i due componenti principali della matrice della cartilagine articolare, entrambi sono pressoché tessuto-specifici.



Nessuno dei biomarcatori attualmente identificato è abbastanza discriminativo da poter supportare la diagnosi o la prognosi fra soggetti con o senza malattia, né risulta così affidabile da poter essere utilizzato come outcome surrogato nell'ambito dei trial clinici, ad esempio come endpoint secondario o di supporto. I più promettenti sono i biomarcatori del metabolismo della cartilagine, ma non si esclude che anche quelli prodotti dalla degradazione del tessuto sinoviale possano diventare utili in futuro. In questo contesto, gli studi sul proteoma del liquido sinoviale stanno esplorando il contributo dell'immunità innata e la cascata del complemento. Sulla base del parametro che sono chiamati a valutare, i biomarcatori della OA possono essere classificati come diagnostici, prognostici, investigativi, terapeutici e dell'attività di malattia. Fra i candidati più papabili, il gruppo di studio ESCEO cita i seguenti biomarcatori^[1]:

DIAGNOSTICI

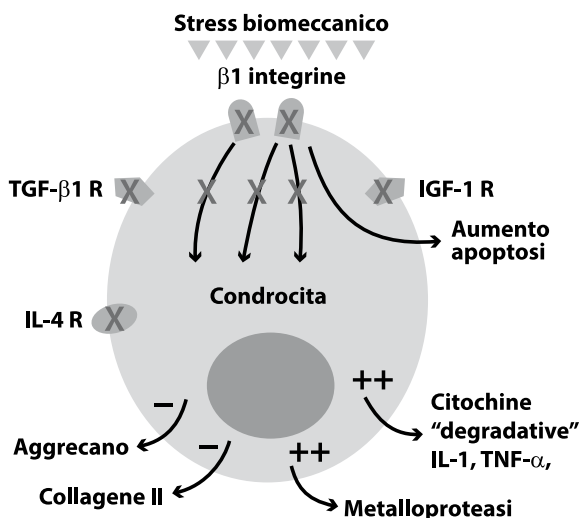
- Telo peptide C-terminale urinario del collagene di tipo II (CTX-II)
- Peptide Glc-Gal-Pyd urinario
- Propeptide N-terminale del collagene di tipo II (PIINP)

Sono risultati tutti aumentati nei pazienti con OA e correlano con l'area della superficie articolare. Tuttavia tali marcatori non discriminano correttamente fra soggetti sani e patologici.

PROGNOSTICI

- Telo peptide C-terminale urinario del collagene di tipo II (CTX-II): i soggetti positivi per questo marcatore avevano un rischio 6 e 8 volte più elevato di progressione radiologica dell'OA del ginocchio e dell'anca, rispettivamente^[2]. I dati suggeriscono che CTX-II possa essere un marcatore di turnover osseo, piuttosto che un marcatore di danno cartilagineo.
- Recettori solubili di adiponectina, visfatina e leptina: trovati aumentati nel sangue di pazienti con OA, sembrano correlare con la progressione della OA della mano, con la perdita di volume della cartilagine nella OA del ginocchio e con la progressione radiografica nella OA dell'anca
- Proteina C reattiva ad alta sensibilità (hs-PCR) e IL-6: sembrano essere fattori predittivi di perdita di cartilagine e di una scarsa risposta all'intervento di artroprotesi totale nell'OA del ginocchio. Il loro limite è la bassa

specificità, in quanto implicati in numerose altre condizioni infiammatorie.



INVESTIGATIVI

Le ricerche "omiche" stanno oggi identificando un ampio numero di nuovi potenziali biomarcatori, ma solo pochi di questi sono stati ad oggi validati. I biomarcatori più promettenti potrebbero derivare da studi di:

- **Genomica:** hanno individuato polimorfismi genetici legati al danno della cartilagine e 8 nuovi loci genici associati ad un rischio più elevato di sviluppare OA. Gli studi genetici possono fornire indicazioni importanti sui meccanismi etiologici della malattia
- **Metabolomica:** promettenti nell'identificare nuovi biomarcatori serici, quali ad esempio il rapporto fra aminoacidi ramificati e istidina
- **Proteomica:** uno studio ha identificato 4 nuovi potenziali biomarcatori che correlano con parametri quali infiammazione, rimodellamento osseo e turnover della cartilagine.
- **Lipidomica:** suggeriscono alterazioni del metabolismo lipidico in corso di OA. Ad oggi non sono ancora disponibili dati significativi.

TERAPEUTICI

Numerosi studi sono stati in grado di associare l'efficacia dei trattamenti per l'OA ai livelli urinari di CTX-II. L'impiego di biomarcatori nella valutazione dell'efficacia dell'intervento è fortemente limitato dall'assenza di DMOAD di provata efficacia. Molti agenti utilizzati nell'OA hanno infatti dati risultati inconsistenti con i vari biomarcatori.

BIOMARCATORI DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA

- **CTX-II:** La degradazione che produce CTX-II urinario correla bene con la presenza di

osteofiti visibili all'esame radiografico nella maggior parte delle articolazioni colpite da OA e può rappresentare un biomarcatore quantitativo sensibile per la valutazione della gravità di malattia della OA.

- **Aggrecani:** i livelli di frammenti di aggrecani del liquido sinoviale possono discriminare fra OA lieve e moderata in termini di score radiografico di restringimento dello spazio articolare (JSN), dolore e funzionalità^[3].
- **Adipochine** (adiponectina, visfatina e leptina): citochine pro-infiammatorie generalmente prodotte dal tessuto adiposo, ma espresse anche da osteoblasti, sinoviociti e condrociti. Sono coinvolte nell'infiammazione articolare e nella degradazione della matrice extracellulare. In particolare adiponectina e leptina, misurate nel liquido sinoviale di pazienti con OA, correlavano con la gravità della malattia^[4,5].

Mechanisms of disease/development of new biomarkers	
->	Research into the underlying mechanisms of disease to validate existing biomarkers and identify new candidates
->	Research into biomarkers from 'omics'
->	Identification of differences in effects of biomarkers between joints (knee, hip, hand, spine, etc) to explore whether there are specific biomarkers for specific joints
Assays and technological development	
->	Improved assays/technologies
->	Standardisation/calibration of biomarkers
Prognosis and risk	
->	Development of aggregate scores combining a panel of known (confirmed) biomarkers (with or without imaging markers) into single diagnostic tests
->	Improvement of the definition of early osteoarthritis
->	Identification of biomarkers for early stages of osteoarthritis (preradiographic)
->	Further studies on correlations between changes in biomarkers and hard clinical endpoints (eg, joint replacement or virtual joint replacement)
->	Research to place biomarkers within the assessment of risk

Futuri percorsi di ricerca includono lo studio dei meccanismi che sottostanno alla patologia; lo sviluppo di nuovi biomarkers; ulteriori sviluppi tecnologici; individuare score combinati che comprendano markers biochimici e di imaging in un unico algoritmo diagnostico; analizzare e approfondire la relazione tra biomarkers e prognosi. Vi è un potenziale ruolo dei biomarcatori nello sviluppo di farmaci per l'osteoartrosi, ma per il momento le misure radiografiche combinate a dolore e funzionalità dell'articolazione colpita rimangono gli endpoint primari nello sviluppo dei DMOAD.

BIBLIOGRAFIA

1. Lotz M, et al. Value of biomarkers in osteoarthritis: current status and perspectives. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov 1;72(11):1756-63.
2. Reijman M, Hazes JM, Bierma-Zeinstra SM, et al. A new marker for osteoarthritis: cross-sectional and longitudinal approach. *Arthritis Rheum* 2004;50:2471-8.
3. Larsson S, Englund M, Struglics A, et al. The association between changes in synovial fluid levels of ARGS-aggrecan fragments, progression of radiographic osteoarthritis and self-reported outcomes: a cohort study. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:388-95.
4. Ku JH, Lee CK, Joo BS, et al. Correlation of synovial fluid leptin concentrations with the severity of osteoarthritis. *Clin Rheumatic* 2009;28:1431-5.
5. Schaffler A, Ehling A, Neumann E, et al. Adipocytokines in synovial fluid. *JAMA* 2003;290:1709-10.

Crescita e fragilità ossea

Maria Luisa Bianchi

Laboratorio Sperimentale di Ricerche sul Metabolismo Osseo Infantile, Centro Malattie Metaboliche Ossee, Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Milano

Riassunto. Le fratture da fragilità ossea (atraumatiche) sono la principale complicanza dell'osteoporosi negli adulti. Nei bambini/adolescenti gli studi sulle fratture da fragilità ossea sono ancora pochi. Occorre anche considerare che le fratture sono eventi comuni nei bambini, circa il 42% dei ragazzi e il 27% delle ragazze ha una frattura tra gli 0 e i 16 anni. Durante l'infanzia e l'adolescenza, fino ai 16 anni, il sito più frequente di frattura è l'avambraccio/polso. Alcuni studi hanno mostrato che le fratture di avambraccio e di polso sono associate con una minore densità ossea nei bambini. Inoltre, bambini, apparentemente del tutto sani, hanno ripetute fratture durante la crescita. I dati disponibili suggeriscono che nei bambini sani con fratture ripetute (ricorrenti) dovrebbe essere valutata la densità ossea e esclusa la presenza di possibili fattori di rischio, incluse patologie metaboliche ossee primitive o secondarie. Attenzione speciale deve essere riservata alla comparsa di fratture vertebrali in assenza di traumi severi, in quanto sono un evento del tutto eccezionale in bambini/adolescenti sani. In tali casi, è necessaria un'accurata valutazione di eventuali cause di fragilità ossea. Le fratture vertebrali dei bambini hanno un decorso clinico e un esito molto diverso rispetto a quelle degli adulti, con un netto recupero delle altezze vertebrali prima della tarda adolescenza. Infine, molti studi hanno trovato un rischio aumentato di fratture nei soggetti in crescita affetti da diverse patologie.

Parole chiave: fratture, densità minerale ossea, picco di massa ossea, osteoporosi, bambini e adolescenti

Abstract. Bone fragility (atraumatic) fractures are the main complication of osteoporosis in adults. In children/adolescents, studies on fragility fractures are still few. It is also necessary to consider that fractures are common events in children: about 42% of boys and 27% of girls sustain a fracture between 0 and 16 years of age. During childhood and adolescence, until 16 years of age, forearm/wrist is the most common fracture site. Some studies suggest that forearm and wrist fractures are associated with low bone density in children. Moreover, apparently healthy children may suffer repeated (recurrent) fractures during growth. Available data suggest that, in children with recurrent fractures, bone mass should be evaluated and the presence of specific risk factors excluded (including underlying primary or secondary bone metabolic disease). Special attention must be paid to the occurrence of vertebral fractures in the absence of severe trauma, as they are exceptionally rare in healthy young subjects. Their presence requires a thorough investigation of any underlying cause of bone fragility. Vertebral fractures occurring in very young subjects have a different clinical outcome than those occurring in older people, and a significant increase in vertebral height is possible before late adolescence. Finally, many studies found an increased fracture risk in children affected by several different diseases.

Keywords: fractures, bone mineral density, bone mass peak, osteoporosis, children and adolescents

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni, il riscontro di una ridotta massa/densità minerale ossea nei bambini e adolescenti è considerato con maggiore attenzione, sia per le evidenze che la densità ossea acquisita alla fine della crescita è il maggior determinante del rischio futuro di osteoporosi, sia per il più frequente riscontro di "osteoporosi" nei giovani. Classicamente, l'osteoporosi è definita come

una ridotta densità ossea (BMD) in presenza di alterazioni microarchitetturali ossee, con conseguente aumento di fragilità ossea e maggiore rischio di fratture^[1]. Ci sono forti evidenze che negli adulti il valore di BMD sia un buon predittore del rischio di fratture ed è stato calcolato che il rischio di fratture raddoppia per ogni riduzione di 1 SD sotto la media dei soggetti giovani e sani dello stesso sesso del paziente^[2]. Su questa base, la diagnosi di osteoporosi negli

adulti si pone in presenza di un valore di BMD inferiore a 2,5 Deviazioni Standard (SD) sotto la media dei giovani adulti sani (cioè con un T-score <-2.5).

La definizione di osteoporosi dovrebbe essere valida ad ogni età, tuttavia la sua applicazione pratica nei bambini e adolescenti è ancora oggetto di discussione e non c'è consenso sulla diagnosi formulata soltanto in presenza del solo valore BMD. Infatti, la rilevanza clinica della sola riduzione della densità ossea nei giovani e delle sue conseguenze a lungo termine rimane difficile da valutare e sono ancora poche le evidenze che il valore di BMD sia un predittore del rischio di fratture nei soggetti in crescita^[3,4]. Inoltre, l'interpretazione dei dati densitometrici nei bambini/adolescenti è difficile, in quanto i valori "normali" di BMD cambiano in continuazione in rapporto all'età e dipendono da molte variabili, quali stadio puberale, taglia corporea, maturazione scheletrica, oltre che da sesso e razza. Sebbene un valore di Z-score inferiore a -2 sia considerato un indicatore di allarme, la maggior parte degli specialisti del metabolismo osseo in età pediatrica, concorda nel porre una diagnosi di osteoporosi nei bambini e adolescenti in presenza di una bassa BMD e almeno una frattura da fragilità ossea^[5].

FRATTURE

Le fratture da fragilità ossea (atraumatiche) sono la principale complicanza dell'osteoporosi negli adulti. Ci sono, tuttavia, delle oggettive difficoltà nel definire quale sia il trauma richiesto per attribuire una frattura alla fragilità ossea, e una separazione netta tra le fratture traumatiche e atraumatiche è difficile nei soggetti in crescita. Ci sono studi sulle fratture nei bambini e adolescenti, ma pochissimi studi tentano di identificare la fratture da fragilità ossea e ancora meno studi le mettono in relazione con l'osteoporosi.

Occorre anche ricordare che le fratture, specialmente nei bambini più piccoli e quelle multiple o ripetute, possono essere una conseguenza di violenze e abusi^[6,7].

EPIDEMIOLOGIA DELLE FRATTURE NEI BAMBINI

Le fratture sono eventi comuni nei bambini. Landin ha stimato che il 42% dei ragazzi e il 27% delle ragazze ha una frattura tra gli 0 e i 16 anni^[8]. Durante l'infanzia e l'adolescenza, il picco di fratture si verifica tra i 10 e i 15 anni, circa a 11 anni nelle bambine e a 14 anni nei ragazzi, congiuntamente con il picco di velocità di crescita staturale^[9]. Questo fenomeno può essere spiegato con la maggiore frequenza di

attività fisiche rischiose praticate a quest'età, ma soprattutto con una relativa sotto-mineralizzazione ossea determinata dall'asincronia tra l'accumulo di minerale osseo e la crescita lineare, in quanto sia nei maschi che nelle femmine il picco di velocità di crescita staturale si ha circa 0,5-0,7 anni prima dell'acquisizione del picco di massa ossea^[10,11]. Secondo un ampio studio condotto a Malmö (Svezia), il sito più frequente di frattura nei bambini fino ai 16 anni è l'avambraccio/polso, seguito dalle falangi delle dita delle mani e dalle ossa carpo-metacarpali^[12]. Nelle ultime decadi, nei bambini e adolescenti l'incidenza di fratture, particolarmente dell'avambraccio distale è in aumento^[12-15], per cause ancora non ben individuate. Ridotta attività fisica, minor tempo trascorso all'aperto, scorrette abitudini alimentari, oltre che maggior sopravvivenza in molte malattie croniche pediatriche e maggiore uso di steroidi possono tutti avere un ruolo nell'aumento del numero di fratture.

BMD E RISCHIO DI FRATTURE

Ci sono alcune evidenze che i bambini con una ridotta BMD hanno un maggiore frequenza di fratture. Alcuni studi hanno mostrato che le fratture di avambraccio e di polso sono associate con una minore densità ossea nei soggetti in crescita^[16-19]. Goulding^[17] ha trovato che le ragazze sane con fratture dell'avambraccio avevano una BMD inferiore a quella di ragazze coetanee senza fratture, un possibile indicatore di una riduzione della robustezza scheletrica, in soggetti peraltro del tutto sani. In uno studio Australiano, la densità ossea di femore, rachide e scheletro intero di 321 bambini (9-17 anni) con fratture dell'arto superiore fu confrontata con quella di 321 bambini senza fratture paragonabili per sesso ed età. Sia i ragazzi che le ragazze con fratture avevano una riduzione della BMD del rachide e del femore rispetto ai controlli e in ambo i sessi il BMD e il BMAD del rachide erano significativamente associati con tutte le fratture dell'arto superiore, mentre il BMAD vertebrale e femorale erano associati con le fratture del polso e dell'avambraccio^[20]. In questo studio retrospettivo, basato su un registro regionale delle fratture, è stata riscontrata una significativa associazione tra la densità ossea e il rischio di fratture a 5 anni: il rischio aumentava nettamente con uno Z-score inferiore a -2.

Studi prospettici hanno anch'essi riscontrato un'associazione tra BMD e rischio di fratture nei bambini/adolescenti. Goulding^[21] ha calcolato che la ragazze hanno un rischio 2 volte maggiore di nuove fratture per ogni riduzione di 1 SD del

total body (TB) BMD. In uno studio Inglese, 6.213 bambini di 9,9 anni furono sottoposti a una misurazione DXA del total body e furono seguiti per 2 anni. Il rischio di fratture aumentava dell'89% per ogni riduzione del BMC aggiustato per altezza e peso^[22]. Un riscontro particolarmente interessante di questo studio è il valore predittivo del BMD del TB, che era inversamente correlato con il rischio di fratture durante i 2 anni di follow-up. Sebbene la taglia corporea non era direttamente correlata con il rischio di fratture, i bambini con fratture avevano uno scheletro più piccolo per la taglia corporea. In uno studio prospettico Svizzero (125 ragazze seguite per 8,5 anni), l'incidenza cumulativa di fratture fu del 46,4%, soprattutto (48%) avambraccio e polso. Una ridotta acquisizione dello scheletro assiale e appendicolare e una ridotta dimensione vertebrale furono osservate nelle ragazze con fratture al momento della maturità puberale. Gli autori concludono che fratture durante la crescita possono essere predittive di un ridotto picco di massa ossea e di fragilità ossea^[23]. In una meta-analisi di studi condotti su bambini fino ai 16 anni, Clark et al.^[24] concludono che ci sono evidenze di un'associazione tra bassa BMD e fratture, anche se sono necessari ampi studi per conferme definitive.

BAMBINI CON FRATTURE RIPETUTE

Molti bambini, apparentemente del tutto sani, hanno ripetute fratture durante la crescita. Lo studio Dunedin (Nuova Zelanda), seguendo 601 soggetti fino ai 18 anni, ha osservato che 291 di questi avevano avuto 498 fratture: in dettaglio, 172 una singola frattura e 119 più di una^[25]. In particolare, 326 fratture (circa il 65% di tutte le fratture) si verificarono in soggetti con fratture ripetute. Nell'83,2% di questi casi, la prima frattura si verificò prima dei 13 anni. Il rischio di una seconda frattura dopo la prima era di 1,90 volte, e quello di una terza dopo la seconda di 3,04 volte^[26]. Un altro studio, condotto su 313 bambini con un'età fino ai 13 anni trattati per una recente frattura, osservò che i bambini avevano avuto in totale 468 fratture nella loro vita^[27]. Di queste fratture più delle metà (54,7%) erano avvenute nel 32,3% dei bambini, cioè questi bambini avevano avuto più di una frattura. Questo studio trovò che le allergie al latte (note nel 13,4% del campione) erano legate a una minore età al momento della prima frattura. Inoltre, i bambini che avevano avuto la prima frattura prima dei 4 anni presentavano una frequenza significativamente maggiore di fratture (36,7 fratture per 100 anni di

esposizione) rispetto ai bambini che avevano avuto la prima frattura ad un'età maggiore di 4 anni (10,4 fratture per 100 anni di esposizione). Anche se i dati disponibili non sono molti, sembra ragionevole pensare che i bambini con ripetute fratture abbiano una particolare debolezza scheletrica. Questa ipotesi è confermata da uno studio in cui la misurazione DXA, eseguita in 90 bambini/ragazzi tra i 5 e i 19 anni che avevano avuto 2 o più fratture dell'avambraccio, mostrò una riduzione sito-specifica della densità ossea (basso BMC Z-score a livello del radio ultra-distale)^[28].

SPECIALI FATTORI DI RISCHIO PER LE FRATTURE NEI BAMBINI

Alcuni studi hanno cercato di identificare i fattori di rischio specifici pre le fratture durante la crescita, soprattutto per le fratture ripetute. Ad esempio, Yeh et al.^[27] hanno individuato che asma e reazioni allergiche al latte vaccino sono fattori di rischio, entrambe queste condizioni sono da prendere seriamente in considerazione vista la loro frequenza nei giovani. In un altro studio, sono stati riscontrati 4 fattori di rischio: età precoce alla prima frattura, reazioni allergiche al latte vaccino, scarso apporto di calcio alimentare, e obesità^[28]. In uno studio di popolazione caso-controllo^[29], fu analizzata l'associazione tra consumo di bibite, consumo di latte, attività fisica, densità ossea e fratture dell'arto superiore in 206 bambini con fratture e 206 controlli. Fu riscontrata un'associazione positiva tra fratture di polso e avambraccio e il consumo di bevande a base di cola, ma l'associazione era modesta e apparentemente mediata dalla scarsa attività fisica e dal basso BMD. Bambini con fratture ricorrenti avevano un basso BMD in rapporto alla taglia corporea, uno scarso apporto di latte e una scarsa attività fisica rispetto ai bambini senza fratture^[30]. Inoltre l'indice di massa corporea (BMI) e il consumo di bibite erano superiori rispetto ai coetanei senza fratture.

Evidenze conclusive sono ancora scarse, ma questi dati, presi tutti insieme, sono sufficienti per considerare che bambini/adolescenti apparentemente sani con fratture ripetute (ricorrenti) dovrebbero essere valutati per individuare una ridotta densità ossea e la presenza di possibili fattori di rischio, incluse sottostanti patologie metaboliche ossee primitive o secondarie.

LE FRATTURE VERTEBRALI

Attenzione speciale deve essere riservata alla comparsa di fratture vertebrali in assenza di

traumi severi, in quanto sono un evento del tutto eccezionale in bambini/adolescenti sani. La possibilità che una frattura vertebrale causata da un trauma modesto possa essere una frattura da fragilità ossea spesso non è neppure presa in considerazione.

Le fratture vertebrali sono solo il 2-5% di tutte le fratture che si verificano durante l'infanzia e adolescenza, e mostrano un aumento dell'incidenza nella tarda adolescenza^[12,31,32]. Secondo gli studi condotti utilizzando l'archivio radiologico di Malmö, l'incidenza annuale di fratture vertebrali è inferiore allo 0,07‰ sotto i 16 anni e raddoppia (0,14‰) tra i 16 e i 18 anni^[33,34]. Un'incidenza simile è stata osservata a Edimburgo 0,1‰ nelle ragazze tra i 15 e i 19 anni^[35] e in Gran Bretagna 0,13‰ nelle ragazze e 0,15‰ nei ragazzi tra i 16 e i 17 anni^[36].

Seppure raramente, il collasso di un corpo vertebrale e un dolore al rachide possono essere il primo e unico sintomo dell'insorgere della leucemia linfoblastica acuta nei bambini, anche in presenza di valori normali dell'emocromo^[37]. Le fratture vertebrali dei bambini hanno un decorso clinico e un esito molto diverso rispetto a quelle degli adulti. Karlsson e al.^[33] hanno effettuato una rivalutazione clinica e radiologica 27-47 anni dopo la frattura in 24 soggetti (12 M, 12 F) che avevano avuto una frattura vertebrale tra i 7 e i 16 anni. I sintomi soggettivi erano scarsi: solo 3 pazienti riferivano occasionali mal di schiena. Radiologicamente, al follow-up, si osservò un significativo aumento del rapporto tra altezza anteriore e posteriore del corpo vertebrale fratturato, dimostrando la capacità di rimodellamento del corpo vertebrale nei pazienti molto giovani. Inoltre, gli autori osservarono anche una riduzione della cifosi post-traumatica in 8 soggetti (33%), tutti con età di 13 anni o meno al momento della frattura. Moller e al.^[34], che in modo simile hanno studiato 23 soggetti (18M, 5F) con una frattura vertebrale nella tarda adolescenza (16-18 anni), osservarono anch'essi che le fratture avevano avuto un esito generalmente favorevole: solo 5 soggetti (21,7%) riferivano occasionale mal di schiena e solo in 1 caso il dolore era così severo da portare a un pensionamento precoce. Tuttavia, in questi soggetti il rapporto tra altezza anteriore e posteriore del metamero fratturato non era modificato al follow-up, indicando che la capacità di rimodellamento vertebrale si perde con la tarda adolescenza.

Sfortunatamente, questi studi non riferiscono se i soggetti con fratture vertebrali in giovane età avevano avuto un aumento del rischio globale di fratture con il passare degli anni, un

dato molto importante da considerare per meglio conoscere gli effetti a lungo-termine di una frattura da fragilità ossea durante gli anni della crescita.

FRATTURE NEI BAMBINI/ADOLESCENTI AFFETTI DA PATOLOGIE CRONICHE

Molti studi indicano che osteoporosi e fratture da fragilità ossea sono in aumento nei bambini/adolescenti affetti da numerose patologie croniche, ma mancano dati sistematici su casistiche numerose per stimare l'incidenza/prevalenza della fratture da fragilità ossea in questi giovani pazienti. Ad esclusione dell'osteogenesi imperfetta, disponiamo di pochi dati pubblicati. Inoltre, gli studi sono spesso su campioni poco numerosi, trattati con differenti terapie anche per la stessa patologia, non permettendo così di trarre conclusioni definitive.

Alcuni studi non hanno riscontrato differenze significative nella frequenza di fratture tra i pazienti e i controlli sani, tuttavia questi studi sono spesso retrospettivi, basati su questionari autosomministrati e non sul riscontro radiologico e clinico di frattura, e tengono conto delle sole fratture appendicolari. Persad e al. [38], sulla base di un questionario spedito alle famiglie, non osservarono differenze significative nelle fratture tra 131 giovani affetti da malattie infiammatorie intestinali (IBD) di età tra i 4 e i 18 anni e 131 fratelli/sorelle sani di età tra gli 1 e i 26 anni: 29 (22%) pazienti affetti da IBD avevano avuto 41 fratture, mentre 44 (33,5%) controlli 55 fratture. Rovner e al. condussero uno studio simile, sempre basato su un questionario, su 186 pazienti affetti da fibrosi cistica di grado moderato (6-25 anni) e 427 controlli sani della stessa età^[39]: il 24% dei pazienti con fibrosi cistica riferirono una frattura periferica e il 23% dei controlli sani. Uno studio retrospettivo di coorte sul rischio a lungo termine di fratture in 279 giovani (<35 anni) con una diagnosi di asma nell'infanzia^[40] trovò che 107 avevano avuto 189 fratture, ma il rischio di fratture non era aumentato significativamente rispetto a controlli paragonabili per età e sesso.

Al contrario, molti studi hanno trovato un rischio aumentato di fratture nei soggetti in crescita affetti da varie patologie. Van der Sluis e al.^[41,42] hanno riportato che i bambini con leucemia linfoblastica acuta presentavano un rischio di frattura 6 volte maggiore rispetto ai controlli e che avevano un significativo decremento del total body BMD durante il trattamento chemioterapico e per almeno 6

mesi dopo la sua completa sospensione. In uno studio su un ampio gruppo di bambini affetti da paralisi cerebrale (418 bambini)^[43], 12% avevano fratture e 30% fratture multiple: l'età più avanzata e la terapia con acido valproico erano fattori predittivi di fratture. In un recente studio, seppure retrospettivo, su 750 pazienti affetti da epilessia seguiti per più di 7 anni^[44], gli autori hanno riscontrato che il 39% dei pazienti avevano avuto fratture patologiche, causate da traumi a bassa intensità, e associate con un valore ridotto di BMD; inoltre, anche nei pazienti più giovani (sotto i 20 anni) le fratture patologiche erano numerose, circa il 15% di quelle totali. In un ampio studio retrospettivo su pazienti affetti da artrite reumatoide ad esordio infantile^[45], Burnham e al. riscontrarono che questa condizione è associata a un significativo rischio clinico di fratture nei bambini e adolescenti. In uno studio di coorte e basato sulla popolazione su 13.000 soggetti affetti da celiachia e 65.000 controlli (stessa età e sesso), Ludvigsson e al.^[46] hanno riscontrato che i soggetti affetti da celiachia, inclusi i bambini, presentavano un rischio aumentato di fratture, anche a lungo termine. In particolare, l'hazard ratio per le fratture femorali nei bambini era di 2.6.

In uno studio basato su popolazione, prospettico e con un follow-up di 5 anni, 196 bambini Finlandesi con un trapianto d'organo^[47], mostravano un alto rischio di fratture. 75 bambini (38% del campione) avevano avuto 166 fratture, di cui 102 vertebrali. L'incidenza di tutte le fratture era 6 volte maggiore (92 vs 14 fratture/1.000 anni/uomo) e quella di fratture vertebrali era 160 volte maggiore (57 vs 0,35 fratture/1.000 anni/uomo) nei bambini trapiantati rispetto alla popolazione di controllo. L'età maggiore, il sesso maschile, il trapianto di fegato e la storia di pregresse fratture prima del trapianto erano i fattori di rischio più rilevanti. Gli autori fanno una considerazione molto importante, cioè che le fratture vertebrali sono molto più comuni di quanto si creda nei bambini affetti da osteoporosi secondaria, e che la convinzione che i bambini non abbiano questo tipo di fratture porta a una grave sottostima della loro prevalenza. In questo studio, il 50% delle fratture vertebrali era asintomatico, ulteriore elemento che facilmente le fa ignorare.

Infine, è stato condotto uno prospettico studio di 12 mesi in 11 centri pediatrici di 7 paesi (Argentina, Repubblica Ceca, Germania, Italia, Polonia, Olanda, USA) sulle le fratture da fragilità ossea (cioè in assenza di traumi

maggiori) in bambini/adolescenti affetti da diverse patologie croniche che ha raccolto tutti i nuovi casi di fratture non appena occorse (quindi, documentate radiologicamente). Le "prime fratture" furono 256 a cui si aggiunsero 36 fratture successive alla prima durante l'anno di osservazione. In 71 casi le fratture erano multiple (più siti scheletrici), per cui in totale si registrarono 362 (24 vertebrali) fratture. Nei 6 centri con il numero maggiore di pazienti arruolati, l'incidenza di fratture era tra il 2% e il 25% della popolazione di pazienti seguiti presso il centro durante l'anno. La terapia con glucocorticoidi e il basso BMD (Z-score <-2) erano tra i principali fattori di rischio per fratture multiple e ricorrenti^[48].

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1994;843:1-129.
2. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of one mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-9.
3. Bachrach LK. Measuring bone mass in children: can we really do it? *Horm Res* 2006;65 (suppl 2):11-16.
4. Wren TA, Gilsanz V. Assessing bone mass in children and adolescents. *Curr Osteoporos Rep* 2006;4:153-158.
5. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone* 2007;41:486-495.
6. Maroteaux P, Le Merrer M. Battered or brittle child? *Arch Pediatr* 2003;10:679-80.
7. Paterson CR, McAllion SJ. Classical osteogenesis imperfecta and allegations of nonaccidental injury. *Clin Orthop Relat Res* 2006;452:260-4.
8. Landin LA. Epidemiology of children's fractures. *J Pediatr Orthop B* 1997;6:79-83.
9. Cooper C, Dennison EM, Leufkens HGM, Bishop N, van Staa TP. Epidemiology of childhood fractures in Britain: a study using the general practice research database. *J Bone Miner Res* 2004;19:1976-81.
10. Bailey DA, McKay HA, Minwald RL, Crocker PR, Faulkner RA. A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: The University of Saskatchewan Bone Mineral Accrual Study. *J Bone Miner Res* 1999;14:1672-9.
11. Rizzoli R, Bonjour J-P, Ferrari SL. Osteoporosis, genetics and hormones. *J Mol Endocrinol* 2001;26:79-94.
12. Landin LA. Fracture patterns in children. Analysis of 8,682 fractures with special reference to incidence etiology and secular changes in a Swedish urban population 1950-1979. *Acta Orthop Scand Suppl* 1983;202: 1-109.
13. Khosla S, Melton LJ, Dekutoski MB, Achendach SJ, Oberg AL, Riggs BL. Incidence of childhood distal forearm fractures over 30 years: a population-based study. *JAMA* 2003;290:1479-85.
14. Hagino H, Yamamoto K, Ohshiro H, Nose T. Increasing incidence of distal radius fractures in Japanese children and adolescents. *J Orthop Sci* 2000;5:356-60.

15. Bengner U, Johnell O. Increasing incidence of forearm fractures. A comparison of epidemiologic patterns 25 years apart. *Acta Orthop Scand* 1985;56:158-60.
16. Landin L, Nilsson BE. Bone mineral content in children with fractures. *Clin Orthop Relat Res* 1983;178:292-6.
17. Goulding A, Cannan R, Williams SM, Gold EJ, Taylor RW, Lewis-Barned NJ. Bone mineral density in girls with forearm fractures. *J Bone Miner Res* 1998;13:143-8.
18. Goulding A, Jones IE, Taylor RW, Williams SM, Manning PJ. Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: a dual-energy X-ray absorptiometry study. *J Pediatr* 2001;139:509-15.
19. Ma D, Jones G. The association between bone mineral density, metacarpal morphometry and upper limb fractures in children: a population based case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 1486-1491.
20. Jones G, Ma D, Cameron F. Bone density interpretation and relevance in Caucasian children aged 9-17 years of age: insights from a population-based fracture study. *J Clin Densitom* 2006;9:202-9.
21. Goulding A, Jones IE, Taylor RW, Manning PJ, Williams SM. More broken bones: a 4-year double cohort study of young girls with and without distal forearm fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15:2011-8.
22. Clark EM, Ness AR, Bishop NJ, Tobias JH. Association between bone mass and fractures in children: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2006;21:1489-95.
23. Ferrari SL, Chevalley T, Bonjour JP, Rizzoli R. Childhood fractures are associated with decreased bone mass gain during puberty: an early maker of persistent bone fragility. *J Bone Miner Res* 2006;21:502-7.
24. Clark EM, Tobias JH, Ness AR. Association between bone density and fractures in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2006;117:291-7.
25. Jones IE, Williams SM, Dow N, Goulding A. How many children remain fracture-free during growth? A longitudinal study of children and adolescents participating in the Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study. *Osteoporos Int* 2002;13:990-5.
26. Goulding A, Jones IE, Williams SM, Grant AM, Taylor RW, Manning PJ, et al. First fracture is associated with increased risk of new fractures during growth. *J Pediatr* 2005;146:286-8.
27. Yeh F-J, Grant AM, Williams SM, Goulding A. Children who experience their first fracture at a young age have high rates of fracture. *Osteoporos Int* 2006;17:267-72.
28. Goulding A, Grant AM, Williams SM. Bone and body composition of children and adolescents with repeated forearm fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20:2090-6.
29. Ma D, Jones G. Soft drink and milk consumption, physical activity, bone mass, and upper limb fractures in children: a population-base case-control study. *Calcif Tissue Int* 2004;75:286-91.
30. Manias K, McCabe D, Bishop N. Fractures and recurrent fractures in children; varying effects of environmental factors as well as bone size and mass. *Bone* 2006;36:652-7.
31. Mollenhoff G, Walz M, Muhr G. Compensation behavior after fractures of the thoracic and lumbar spine in children and adolescents. *Chirurg* 1993;64:948-52.
32. Clark M, Letts M. Trauma to the thoracic and lumbar spine in the adolescent. *Can J Surg* 2001;44:337-45.
33. Karlsson MK, Moller A, Hasserijs R, Besjakov J, Karlsson C, Ohlin A. A modeling capacity of vertebral fractures exists during growth – an up to 47-year follow-up. *Spine* 2003;28:2087-92.
34. Moller A, Hasserijs R, Besjakov J, Ohlin A, Karlsson M. Vertebral fractures in late adolescence: a 27 to 47-year follow-up. *Eur Spine J* 2006;15: 1247-54.
35. Singer BR, McLauchlan GJ, Robinson CM, Christie J. Epidemiology of fractures in 15,000 adults: the influence of age and gender. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80:243-8.
36. Cooper C, Dennison EM, Leufkens HGM, Bishop N, van Staa TP. Epidemiology of childhood fractures in Britain: a study using the general practice research database. *J Bone Miner Res* 2004;19:1976-81.
37. Kayser R, Mahlfeld K, Nebelung W, Grasshoff H. Vertebral collapse and normal peripheral blood cell count at the onset of acute lymphatic leukemia in childhood. *J Pediatr Orthop B* 2000;9:55-7.
38. Persad R, Jaffer I, Issenman RM. The prevalence of long bone fractures in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:597-602.
39. Rovner AJ, Zemel BS, Leonard MB, Schall JI, Stallings VA. Mild to moderate cystic fibrosis is not associated with increased fracture risk in children and adolescents. *J Pediatr* 2005;147:327-31.
40. Melton III LJ, Patel A, Achenbach SJ, Oberg AL, Yunsinger JW. Long-term fracture risk among children with asthma: a population-based study. *J Bone Miner Res* 2005;20:564-70.
41. Van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM, Hahlen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Bone mineral density, body composition, and height in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:415-20.
42. Van der Sluis IM, van den Heuvel-Eibrink MM, Hahlen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 2002;141:204-10.
43. Leet AI, Mesfin A, Pichard C, Launay F, Brintzenhofesoc K, et al. Fractures in children with cerebral palsy. *J Pediatr Orthop* 2006;26:624-7.
44. Sheth RD, Gidal BE, Hermann BP. Pathological fractures in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006;9:601-5.
45. Burnham JM, Shults J, Weinstein R, Lewis RD, Leonard MB. Childhood onset arthritis is associated with an increased risk of fracture: a population based study using the General Practice Research Database. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1074-9.
46. Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekblom A, Montgomery SM. Coeliac disease and the risk of fractures – a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:273-85.
47. Helenius I, Remes V, Salminen S, Valta H, Makitie O, Holmberg C, et al. Incidence and predictors of fractures in children after solid organ transplantation: a 5-year prospective, population-based study. *J Bone Miner Res* 2006;21:380-7.
48. Bianchi ML, Bossi A, The Pilot Study Group on Fragility Fractures in the Young. An international registry of fragility fractures in the young. *Bone* 2005;36(Suppl 1):S25.

Acromegalia: effetti muscolo-scheletrici

Renato Cozzi

SC Endocrinologia Ospedale Niguarda Milano

Riassunto. L'autore tratta delle caratteristiche dell'acromegalia, una malattia rara ed insidiosa, spesso diagnosticata con un ritardo che può compromettere gravemente la salute del paziente. Dopo una descrizione del quadro clinico, vengono presentate le principali complicanze associate alla malattia.

Parole chiave: acromegalia, ritardo diagnostico, complicazioni cliniche

Abstract. The author describes the features of acromegaly, a rare and insidious disease, often diagnosed with a delay that can seriously affect the health of the patient. After a description of the clinical picture, the main complications associated with the disease are introduced.

Keywords: acromegaly, diagnostic delay, clinical complications

ACROMEGALIA: COS'È?

L'acromegalia è una malattia causata da una ipersecrezione di Growth Hormone (GH) e di Insulin Growth Factor (IGF-1), una proteina sintetizzata ubiquitariamente nel corpo umano, ma soprattutto a livello epatico, stimolata dal GH. La causa di questa secrezione patologica è nella maggior parte dei casi un adenoma ipofisario GH secernente. Nel 20-25% dei pazienti la causa è un microadenoma (inferiore ai 10 mm) ipofisario; nei rimanenti la causa è un macroadenoma (>10 mm), spesso invasivo e/o infiltrante le pareti ossee sellari circostanti.

È una malattia insidiosa, rara, che viene riconosciuta con un ritardo diagnostico medio di 7 anni. Il ritardo diagnostico comporta la presenza di comorbidità del paziente acromegalico, cioè la presenza di altre patologie causate dall'eccesso ormonale, che in questa maniera diventano spesso irreversibili.

La distribuzione tra maschio e femmina è uguale, la prevalenza è di 4-6 nuovi casi per milione/anno, mentre la sua incidenza varia tra 40 e 80 casi/milioni. Si stima che in Italia ci siano 3600 pazienti.

QUADRO CLINICO

La malattia si manifesta con gonfiore dei tessuti soffici, aumento di mani e piedi (il paziente cambia il numero di scarpe o il diametro

dell'anello) e comparsa di una facies grossolana (cambio della fisionomia, prognatismo, aumento delle bozze frontali, gonfiore delle labbra, macroglossia).

La voce diventa profonda. La cute è sudata, grossolana, oleosa, con fibromi cutanei. Nel sesso femminile può comparire irsutismo e acne. Il paziente lamenta astenia. È presente un calo dell'attività sessuale e/o disordini del ciclo mestruale. Può essere presente galattorrea. La cefalea è frequente, spesso intrattabile, come l'interessamento articolare, che può essere precoce manifestazione della malattia, con artalgie, parestesie, sindrome del tunnel carpale. Sono presenti ipertensione arteriosa, spesso di difficile controllo, anomalie del metabolismo glicidico (dalla ridotta tolleranza agli idrati di carbonio al diabete mellito franco con chetoacidosi all'esordio), cardiomiopatia, anche nei giovani, con aumento dello spessore del ventricolo sinistro, aritmie anche ventricolari, scompenso di circolo intrattabile, coinvolgimento dell'apparato respiratorio con roncopatia, sleep apnea e le complicanze ad essa legate. In alcuni casi è aumentato il rischio neoplastico, con presenza di poliposi intestinale. Quando l'adenoma è voluminoso può essere presente danno visivo, si può manifestare apoplezia ipofisaria (necrosi dell'adenoma) con comparsa di ipopituitarismo

acuto (casi rari di emergenza endocrina). Può essere presente ipopituitarismo. E' frequente lo struma come la organomegalia.

PROGNOSI

L'acromegalia non trattata si accompagna a maggiore morbilità e mortalità rispetto al soggetto sano; questa prevalenza si normalizza quando i livelli di GH diventano $<2.5 \mu\text{g/ml}$ (livelli di GH definiti "sicuri") e quelli di IGF-1 normali. La prognosi dipende dal ritardo diagnostico, dal trattamento e dei suoi risultati sui livelli ormonali.

MANIFESTAZIONI SCHELETRICHE

Il dolore muscolo-scheletrico è un sintomo presente frequentemente nel paziente acromegalico, la sua presenza si associa ad una riduzione della qualità della vita. I sintomi articolari sono il lamento più frequente e interessano circa il 70% dei pazienti al momento della diagnosi. I sintomi muscolo-scheletrici più frequenti sono l'artropatia, la sindrome del tunnel carpale, la miopatia prossimale e la fibromialgia. Un segno presente frequentemente può essere l'osteoporosi.

ARTROPATIA ACROMEGALICA

Le manifestazioni articolari sono una delle complicazioni cliniche più frequenti della malattia e possono manifestarsi come i sintomi più precoci in una parte significativa di pazienti. La loro prevalenza e severità peggiora con la durata della malattia non controllata e spesso si traduce in una invalidità grave. La sua patogenesi dipende da due meccanismi, quello iniziale endocrino, il successivo è rappresentato da cambiamenti meccanici. I livelli elevati di GH/IGF-1 promuovono la crescita delle cartilagini articolari e dei legamenti peri-articolari, che portano all'ispessimento della cartilagine e alla congestione dello spazio articolare. Questi cambiamenti causano limitazioni alla gamma dei movimenti e la crescita eccessiva dei legamenti causa lassità legamentosa. Le alterazioni radiografiche di questo periodo sono rappresentate dall'ampiamiento dello spazio articolare e dall'ipertrofia dei tessuti soffici peri-articolari. Il primo meccanismo (quello legato alle alterazioni ormonali) è possibile che compaia precocemente nel corso della malattia e che sia reversibile almeno parzialmente, quando si raggiunge il controllo della ipersecrezione ormonale. Nei casi in cui la malattia progredisce e non viene diagnosticata, l'artropatia diventa irreversibile e il controllo biochimico della

malattia avrà solo una minima efficacia nell'ottenere il miglioramento dello stato clinico. L'alterazione della geometria articolare porta alla formazione di osteofiti, con ulteriore peggioramento di questa geometria. A questo punto la malattia acquisisce le caratteristiche della malattia articolare degenerativa. Le alterazioni radiologiche più severe si riscontrano nei casi di acromegalia più attiva dal punto di vista biochimico e con la maggiore durata di malattia.

CARATTERISTICHE CLINICHE DELL'ARTROPATIA

L'artralgia è uno dei lamenti più comuni dei pazienti (interessa fino al 75% dei pazienti).

Una percentuale dal 60 al 70% di pazienti presenta l'interessamento delle grandi articolazioni periferiche (spalla, ginocchio, anca). La lombalgia è un sintomo molto fastidioso. Circa il 50% dei pazienti presenta artropatia assiale che colpisce soprattutto la colonna lombare. I pazienti si lamentano di un dolore sordo diffuso alla colonna lombare. Il dolore non si irradia agli arti inferiori ed è spesso presente sia a riposo che in movimento. Altre caratteristiche sono la limitazione funzionale, l'instabilità e la deformità articolare. Non c'è correlazione tra la presenza di anomalie radiologiche e le manifestazioni cliniche della malattia, a meno che le articolazioni siano molto interessate, come nella malattia di lunga durata.

Uno studio recente ha valutato in un gruppo numeroso di pazienti acromegalici con malattia adeguatamente controllata a lungo la prevalenza e le caratteristiche radiologiche di artropatia. E' stata dimostrata la presenza di artrosi radiologica in almeno una articolazione in tutti i pazienti e artrosi clinica in due terzi dei pazienti. Il coinvolgimento maggiormente prevalente è stata l'osteoartrosi della colonna con interessamento della colonna cervicale e lombare anche in giovane età. Le caratteristiche radiologiche osservate sono state spazia articolari ampi e una severa osteofitosi. Nelle fasi iniziali della malattia alla radiografia della colonna si possono evidenziare un ampliamento degli spazi intervertebrali e una vertebromegalia. La ossificazione della superficie anteriore dei corpi vertebrali è comune e nei casi più severi può ricordare la sindrome di iperostosi scheletrica diffusa idiopatica.

Artralgie persistenti sono descritte spontaneamente in un ampio numero di pazienti nonostante che l'acromegalia sia stata trattata in maniera efficace e per lungo tempo. La persistenza di dolori articolari riflette bene la

ridotta qualità di vita dei pazienti acromegalici.

maggior utilità è poter escludere tutte le altre malattie responsabili di miopatia e potenzialmente trattabili in maniera diversa.

LA SINDROME DEL TUNNEL CARPALE

La sindrome del tunnel carpale si manifesta nel 30-50% dei pazienti acromegalici ed è spesso bilaterale. La compressione e l'ipertrofia del nervo mediano sono i fattori più importanti nella patogenesi della sindrome. In uno studio spagnolo l'interessamento muscolo scheletrico è la seconda causa più frequente di morbidità con una prevalenza di tunnel carpale fino al 19%. In un altro studio il 17% dei pazienti acromegalici è stato sottoposto a decompressione del tunnel carpale prima della diagnosi di acromegalia e nel 39% dei pazienti erano presenti i segni di tunnel carpale.

ACROMEGALIA, OSTEOPOROSI E RISCHIO DI FRATTURA

L'osteoporosi si manifesta raramente nell'acromegalia, dato l'effetto positivo dell'eccesso di GH sullo stato osseo. E' invece presente come una conseguenza dell'ipogonadismo, che si osserva spesso nel paziente di sesso maschile, con valori ridotti di testosterone; nella donna invece si manifesta dopo la menopausa. Alcuni studi hanno invece riportato un aumento della prevalenza di fratture radiologiche vertebrali nelle pazienti in post-menopausa clinicamente attive. Le fratture vertebrali osteoporotiche sono anche spesso asintomatiche e sottodiagnosticate.

ACROMEGALIA E MIOPATIA

Anche se rara, la miopatia è stata descritta in pazienti acromegalici, specialmente in vecchi report. Possono contribuire alla sua manifestazione comorbidità dell'acromegalia, come l'ipotiroidismo, l'ipoadrenalismo e il trattamento sostitutivo cortisonico in eccesso, il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa.

La miopatia si manifesta con astenia muscolare, di entità correlata all'entità dell'ipersecrezione ormonale, e ridotta tolleranza allo sforzo muscolare. L'astenia e altri sintomi neurologici dipendono anche dall'ipertrofia ossea che causa sofferenza nervosa periferica, alterazione dei movimenti articolari, ipertrofia peri- ed endoneurale, edema e crescita patologica dei tessuti soffici. La diagnosi di miopatia viene compiuta con la biopsia muscolare, che mostra quadri di ipertrofia muscolare (nel 50% dei casi) e atrofia nel 39%. E' stata osservata anche un'anormale variabilità delle dimensioni delle fibre. La biopsia muscolare e l'elettromiografia forniscono in conclusione una informazione aspecifica sullo stato muscolare, la loro



Sarcopenia, fragilità e cadute

Lavinia Toussan, Manuela Stefanelli, Francesca Pastore,
Massimiliano Rocchietti March, Antonio Martocchia, Paolo Falaschi

UO Geriatria, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea Roma, Sapienza Università Di Roma, Facoltà di
Medicina e Psicologia

Riassunto. La Sarcopenia viene definita dall'European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP; Age and Ageing 2010; 39: 412-423) come una sindrome caratterizzata da una perdita progressiva e generalizzata della massa muscolare scheletrica e della forza con un aumentato rischio di eventi avversi quali disabilità fisica, riduzione della qualità di vita e morte. I criteri che la definiscono sono la presenza contemporanea di una riduzione della massa e della funzione muscolare (forza o performance). Allo stesso tempo la sarcopenia è in stretta correlazione con una più complessa condizione geriatrica chiamata fragilità. La fragilità si caratterizza per una ridotta riserva funzionale che porta una minore capacità dell'individuo di rispondere agli stress. La sarcopenia, l'alterazione dell'equilibrio e dell'andatura e la riduzione della velocità di cammino caratterizzano il paziente fragile, ed hanno come conseguenze l'aumentato rischio di caduta e di frattura, di istituzionalizzazione, di disabilità e successivamente un aumentato rischio di mortalità.

Parole chiave: sarcopenia, fragilità, cadute, sindrome geriatrica, frattura di femore

Abstract. The Sarcopenia is defined by the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP; Age and Ageing 2010; 39: 412-423) as a syndrome characterized by a progressive and generalized loss of skeletal muscle mass and strength with an increased risk of adverse events such as physical disability, reduced quality of life and death. The criteria that define it are the contemporary presence of a reduction in muscle mass and function (strength or performance). At the same time, sarcopenia is highly correlated with a more complex geriatric condition called frailty. The frailty is characterized by a reduced functional reserve which leads a decreased ability of the individual to respond to stress. Sarcopenia, impaired balance and gait and reduced gait speed characterize the frail patient, and have as a consequence of the increased risk of fall and fracture, institutionalization, disability and subsequently an increased risk of mortality.

Keywords: sarcopenia, frailty, fall, geriatric syndrome, Hip fracture

INTRODUZIONE

La sarcopenia e la fragilità sono due sindromi geriatriche che spesso portano ad una riduzione della qualità di vita e dell'autonomia con conseguenze anche sullo stato cognitivo e sul tono dell'umore. La sarcopenia è definita come una condizione prevalentemente geriatrica caratterizzata da perdita di massa e di funzione muscolare. Numerosi autori hanno cercato di darle una definizione e nel 2010 l'*European Working Group on Sarcopenia in Older People* l'ha definita come una sindrome caratterizzata da una perdita progressiva e generalizzata della massa muscolare scheletrica e della forza, con un aumentato rischio di eventi avversi quali disabilità fisica, riduzione della qualità di vita e morte.

I criteri che la definiscono sono la presenza

contemporanea di una riduzione della massa e della funzione muscolare (forza o *performance*) [1-3]. La sarcopenia rappresenta un fattore di rischio importante nel paziente anziano; ci sono studi che hanno dimostrato un'associazione chiara della presenza di sarcopenia con un aumento della mortalità, indipendentemente dall'età e da altre variabili cliniche[4].

LA SARCOPENIA: UNA PATOLOGIA MULTIFATTORIALE

Nella patogenesi della sarcopenia vengono riconosciuti vari fattori patogenetici: è presente una suscettibilità genetica, la presenza di patologie croniche come lo scompenso cardiaco, la broncopneumopatia cronica ostruttiva e l'insufficienza renale; sono coinvolte alterazioni ormonali ed in particolare

una riduzione del testosterone (e degli androgeni in generale) e del GH con conseguente riduzione dell'IGF-1 (Insulin Grow Factor di tipo I) che hanno un ruolo ben conosciuto nel trofismo e nello sviluppo della massa muscolare. Sappiamo infatti che l'IGF-1 è implicato nei processi di replicazione e proliferazione cellulare (cellule satelliti) e nella sintesi proteica, stimolando quindi l'ipertrofia muscolare e la riparazione cellulare^[5]. Un altro importante fattore ormonale che influenza lo sviluppo della sarcopenia è l'aumento del cortisolo ematico. Infatti gli aumentati livelli di cortisolo presenti nell'anziano sono dovuti sia ad uno stato di ipercortisolismo centrale dovuto alla perdita di feedback negativo ippocampale sia da uno periferico dovuto ad aumentata produzione a livello del grasso viscerale con conseguente incremento del catabolismo proteico^[6-8].

Anche fattori immunologici, come un incremento delle citokine pro-infiammatorie (soprattutto nell'anziano in cui si parla di "Inflammaging") è stato riscontrato nella patogenesi della sarcopenia così come della fragilità^[9-10].

Inoltre sono coinvolte tutte quelle alterazioni muscolari legate all'invecchiamento, come la riduzione delle unità motorie, del numero e della grandezza delle fibre muscolari e tutti i fattori dovuti al cambiamento dello stile di vita: riduzione dell'attività fisica, dell'intake proteico con la dieta, l'anoressia legata all'invecchiamento e la deficienza di vitamina D. In particolare una carenza di vitamina D è correlata con severa debolezza muscolare e miopatia prossimale, (Rossini et al, 2011), è stata inoltre evidenziata una riduzione dell'espressione dei recettori della vitamina D sulle cellule muscolari legata all'invecchiamento. Uno studio di Thuy-Tien L. Dam et al. (2009) ha documentato una correlazione tra i livelli di 25(OH)D e le performance fisiche^[11,12].

SARCOPENIA E FRAGILITÀ

La fragilità è stata definita da L. Fried come una complessa sindrome geriatrica caratterizzata da perdita di peso, affaticamento, riduzione della forza muscolare, dell'attività fisica e della velocità del cammino. E' quindi evidente come la sarcopenia e la fragilità siano due entità strettamente correlate tra di loro e che possano essere l'una la causa dell'altra.

Numerosi studi correlano la riduzione delle performance fisiche nei pazienti anziani con un aumento degli outcomes avversi. Ad esempio uno studio francese (Ahellan van Kan G et al. 2009) ha evidenziato che la riduzione della velocità del cammino è un fattore di rischio per la disabilità, il decadimento cognitivo, l'istituzionalizzazione, le cadute e la mortalità; indicando nella misurazione della velocità del cammino un sensibile strumento predittivo^[13,14].

CADUTE

Nelle linee guida sulla prevenzione delle cadute negli anziani sono stati individuati diversi fattori di rischio per le cadute tra cui debolezza muscolare e alterazione dell'equilibrio e dell'andatura^[15].

La frequenza delle cadute aumenta all'aumentare dell'età. Nei soggetti di età superiore ai 65 anni le cadute rappresentano la principale causa di morte accidentale, e nel corso dell'ultimo decennio la mortalità da cadute è aumentata del 42%. Circa il 30% dei soggetti ultra65enni viventi a domicilio riportano almeno una caduta all'anno; questa percentuale sale al 50% considerando i soggetti ultra80enni^[16].

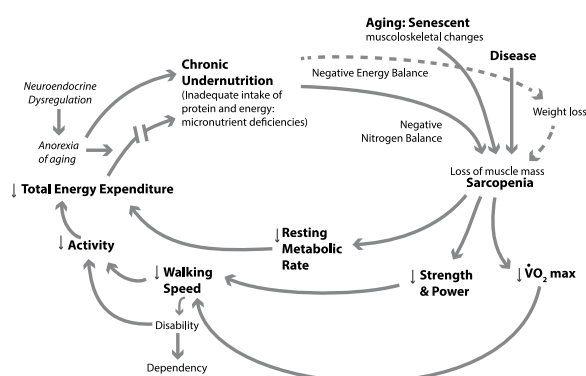
Nel soggetto anziano la conseguenza più frequente e temibile della caduta è rappresentata dalla frattura di femore, infatti il 90% di tutte le fratture di femore è causata da cadute^[17].

La conseguenza più drammatica è che nel primo anno dopo una frattura il 25% dei pazienti anziani morirà, il 76% avrà un calo nella loro mobilità, il 50% avrà una riduzione nelle capacità di svolgere le attività della vita quotidiana (ADL) e il 22% andranno in contro ad istituzionalizzazione. Si crea così un circolo vizioso con ulteriori riduzioni in forma fisica, isolamento sociale e depressione con aumento del rischio di ulteriori cadute.

CONCLUSIONI

Abbiamo visto che il paziente anziano, sarcopenico, e quindi fragile presenta un aumentato rischio di caduta e successivamente

Figura 1 Circolo della fragilità^[14]



un maggior rischio fratturativo. Oltre all'importanza di prevenire questo evento avverso per le sue conseguenze (l'aumento dell'ospedalizzazione, della morbidità e della mortalità) è altresì importante prevenirlo per il costo, in termini di denaro e di risorse, che il paziente fratturato impone.

Infatti secondo una stima dei costi fatta nel 2005 il numero dei ricoveri in Italia nel 2002 per frattura di femore in soggetti con età maggiore di 65 anni è stato di 80.800, i costi relativi diretti dei ricoveri sono stati di 394.000.000 di euro (che non includono i costi indiretti, i costi sociali ad esempio per le pensioni di invalidità o i costi di 1 mese di riabilitazione post-operatoria), con una stima dei costi totali per frattura di femore di 1.097.000.000 euro annui^[18].

Questo ci dà la stima dell'enorme peso economico che può avere una frattura di femore nel paziente anziano. E' quindi molto importante agire su quelle condizioni che favoriscono le cadute come ad esempio la perdita di massa muscolare e la riduzione delle performance fisiche nel paziente anziano.

BIBLIOGRAFIA

1. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010; 39: 412-23.
2. Marwaha RK, Garg MK, Bhadra K, Mithal A, Tandon N. Assessment of lean (muscle) mass and its distribution by dual energy X-ray absorptiometry in healthy Indian females. *Arch Osteoporos*. 2014 Dec;9(1):186. doi: 10.1007/s11657-014-0186-z. Epub 2014 Jul 1.
3. Tanimoto Y, Watanabe M, Sun W, Sugiura Y, Hayashida I, Kusabiraki T, Tamaki J. Sarcopenia and falls in community-dwelling elderly subjects in Japan: Defining sarcopenia according to criteria of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014 May 4. pii: S0167-4943(14)00062-4. doi: 10.1016/j.archger.2014.04.016.
4. Landi F. et al Age and Ageing 2013; 42: 203-209 doi: 10.1093/ageing/afs194- "Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from the SIRENTE study"
5. Ceda GP et al *J Endocrinol Invest*. 2005;28(11 Suppl Proceedings):96-100. "Clinical implications of the reduced activity of the GH-IGF-I axis in older men"
6. Falaschi P, Martocchia A, Proietti A et al (1994). Immune system and the hypothalamus-pituitary - adrenal axis. Common words for a single language. *Ann N.Y. Acad Sci*; 29:89-111.
7. Falaschi P. *Neuroendocrinology*. 94° cong SIMI Ed Luigi Pozzi, Roma, Italy.1993; II:315-416.
8. Meco G, Formisano R, Falaschi P et al (1995). Dexamethasone non suppressor Parkinsonian patients: a subgroup with depression and mental impairment. In: burrows GD, Norman TR, Dennerstein L, Eds. *Clinical and pharmacological studies in psychiatric disorders*. John Lippey: London 171-85.
9. C. Franceschi. *Nutrition Reviews* Vol. 65, No. 12. Inflammaging as a Major Characteristic of Old People: Can It Be Prevented or Cured?
10. C. Franceschi et al. /*Mechanisms of Ageing and Development* 128 (2007) 92-105. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans
11. Bischoff-Ferrari HA et al (2004) *J Bone Miner Res* 19:265-269 Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials
12. Thuy-Tien L. Dam et al.- *Osteoporos Int*. 2009 May Sex Specific Association of Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels with Physical Function in Older Adults
13. Ahellan van Kan G.J *Nutr Health Aging*.2009 Dec;13(10):881-9 Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force.
14. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype.*J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar;56(3):M146-56
15. Guidelines for the Prevention of Falls in Older Persons. *JAGS* 49:664-672, 2001
16. NICE clinical guideline June 2013.Falls: assessment and prevention of falls in older people.
17. Ambrose AF, Paul G, Hausdorff JM. *Maturitas*. 2013 May;75(1):51-61.doi:10.1016/j.maturitas.2013.02.009. Epub 2013 Mar 22. Risk factors for falls among older adults: a review of the literature.
18. Rossini M1, Piscitelli P, Fitto F, Camboa P, Angeli A, Guida G, Adami S. Incidence and socioeconomic burden of hip fractures in Italy. *Reumatismo*. 2005 Apr-Jun;57(2):97-102.



Iperparatiroidismo primario e vitamina D

Michele Zini¹, Sara Cassibba²

¹Unità Operativa di Endocrinologia, Arcispedale S.Maria Nuova-IRCCS, Reggio Emilia;

²Endocrinologia Territoriale, Bergamo

Riassunto. Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato un'elevata prevalenza di ipovitaminosi D nei pazienti con iperparatiroidismo primario. E' noto che in questi pazienti, il deficit di vitamina D può avere delle ricadute cliniche quali ad esempio, un maggior rischio di compromissione ossea, rischio di frattura etc. si può pertanto ritenere che la carenza di vitamina D nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo debba essere corretta. Numerosi studi mostrano che la correzione del deficit di vitamina D con la somministrazione di colecalciferolo migliora lo stato osseo e che questa sia sufficientemente sicura e che non peggiori la ipercalcemia.

Parole chiave: Iperparatiroidismo primario, ipovitaminosi D, colecalciferolo

Abstract. Several epidemiological studies have shown a high prevalence of hypovitaminosis D in patients with primary hyperparathyroidism. It is well known that in these patients, vitamin D deficiency may have clinical relapses, for example an increased risk of impaired bone and of fracture etc.. It can therefore be concluded that vitamin D deficiency in patients with primary hyperparathyroidism should be corrected. Previous studies show that the correction of vitamin D deficiency by administration of cholecalciferol improves the bone and that this is sufficiently secure and does not worsen the hypercalcemia.

Keywords: primary hyperparathyroidism, hypovitaminosis D, cholecalciferol

Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato un'elevata prevalenza di ipovitaminosi D nei pazienti con iperparatiroidismo primario.

Le spiegazioni di questo dato possono essere molteplici. Il PTH stimola la idrossilazione renale, con conseguente aumento della conversione di 25-OH-vitamina D a 1,25-OH-vitamina D. Pazienti con ipercalcemia assumo meno facilmente integrazione con vitamina D, nel timore che questa possa indurre un ulteriore aumento di calcemia.

Questo dato epidemiologico ha delle ricadute cliniche. In particolare, è noto da tempo che il deficit di vitamina D nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo è associato a più elevato rischio di compromissione ossea^[1] compreso un più elevato rischio di frattura^[2] e a più elevati livelli di PTH preoperatori, ad aumento della fosfatasi alcalina e ad aumento della hungry bone syndrome dopo la paratiroidectomia. Peraltro, Grey et al.,^[3] hanno dimostrato che il rischio di peggiorare una ipercalcemia somministrando colecalciferolo

nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo è limitato.

Sussistono quindi delle ragioni per ritenere che la carenza di vitamina D nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo debba essere corretta. Tuttavia, c'è ancora una diffusa incertezza su questo.

Dati recenti confermano alcuni punti importanti. Rathi et al.^[4] hanno dimostrato che la somministrazione di 20.000 U/settimana di colecalciferolo per 3 mesi a pazienti con iperparatiroidismo primitivo normalizzano i livelli di vitamina D senza peggiorare la ipercalcemia. Una meta-analisi^[5] conclude che la supplementazione con vitamina D in pazienti con coesistenza di deficit di vitamina D e iperparatiroidismo primitivo riduce i livelli di PTH senza provocare ipercalcemia né ipercalcemia. L'RCT di Rolighed et al.^[6] ha dimostrato che la somministrazione di alte dosi di vitamina D (colecalciferolo 2800 U/die) è sicura e riduce i livelli di PTH, inducendo anche una riduzione del riassorbimento osseo e un

miglioramento della densità minerale ossea.

Tra i vari studi ci sono differenze di posologia, endpoint considerati, durata del trattamento, ma complessivamente si può ritenere che:

- il deficit di vitamina D sia frequente nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo;
- i livelli di vitamina D debbano essere verificati in questi pazienti;
- la correzione del deficit di vitamina D con la somministrazione di colecalciferolo migliori lo stato osseo;
- che questa sia sufficientemente sicura e che non peggiori la ipercalcemia.

Pertanto, vi è indicazione alla correzione del deficit di vitamina D nei pazienti con iperparatiroidismo primitivo, raccomandazione rilasciata dalla linee-guida sull'iperparatiroidismo della Associazione Medici Endocrinologi^[7].

BIBLIOGRAFIA

1. Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, et al. The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1999, 107:561-567
2. Nordenström E, Westerdahl J, Lindergård B, et al. Multifactorial risk profile for bone fractures in primary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2002, 26:1463-1467
3. Grey A, Lucas J, Horne A, et al. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005, 90:2122-2126
4. Rathi MS, Gonzalez S, Wright D et al. Management of hypovitaminosis D in patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2014 Feb 11
5. Shah VN, Shah CS, Bhadada SK, et al. Effect of 25 (OH) D replacements in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT) and coexistent vitamin D deficiency on serum 25(OH) D, calcium and PTH levels: a meta-analysis and review of literature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80:797-803.
6. Rolighed L, Rejnmark L, Sikjaer T et al. Vitamin d treatment in primary hyperparathyroidism: a randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014, 99:1072-1080
7. Zini M, Attanasio R, Cesareo R et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME position statement: primary hyperparathyroidism in clinical practice. *J Endocrinol Invest.* 2012,35(7 Suppl):2-21

Effetti scheletrici del trattamento antidiabetico nel DM tipo 2

Laura D'Erasmus¹, Emilio D'Erasmus²

¹Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma;

²RxCa Medicina Specialistica Roma

Riassunto. Il diabete mellito (DM), sia di tipo 1 che 2, si associa come noto ad un incremento dell'incidenza delle fratture. In letteratura viene anche segnalato che alcuni farmaci impiegati per il trattamento della malattia possiedono un'influenza, talora positiva tal'altra negativa, sul tessuto scheletrico. In questa rassegna per la sua alta prevalenza (90-95% dei casi di DM) l'attenzione viene rivolta in particolare alla terapia del DM tipo 2. Gli studi condotti *in vitro*, nell'animale da esperimento e, in misura minore, nei pazienti con DM sembrano dimostrare un effetto favorevole sull'osso (BMD e fratture) della *metformina*, degli analoghi del *peptide 1 glucagone-like* (GLP-1), degli *inibitori della dipeptidil-peptidasi-4* (iDPP-4) e, viceversa, un effetto dannoso, specie sull'incidenza delle fratture, dei *tiazolidinedioni* (TZD, rosiglitazone, pioglitazone) e dell'*insulina*, apparentemente in contrasto con il noto effetto anabolico di questo ormone. Gli studi clinici non appaiono però ancora così consistenti da potersene trarre conclusioni definitive sul piano pratico, ad esclusione di quelle riguardanti gli effetti scheletrici negativi dei TZD.

Parole chiave: diabete mellito, farmaci antidiabetici, osteoporosi, fratture ossee

Abstract. The Mellitus Diabetes (DM), both type 1 and type 2, is a well known risk factor for fractures. In literature, numbers of studies have already revealed that, not only diabetes, but even antidiabetic drugs seems to influence skeletal tissue with different mechanisms. In this review the attention is focused on type 2 diabetes therapy for the higher prevalence of this disease worldwide (90-95% of DM cases).

In vivo studies, both in animals and humans, have shown that *metformin*, *glucagon like peptide 1 (GLP-1) agonist* and *dipeptidylpeptidase 4 inhibitor (iDPP-4)* seems to have a protective effect of bone tissue, contrary to *thiazolidinediones (TZD)* and *Insulin* that seems to act in a negative way on bone metabolism with higher fracture risk (in spite the known anabolic effect of insulin). Nevertheless controlled study on human are not as consistent in clinical practice to be able to draw any definitive conclusions on the effect of antidiabetic drugs on bone metabolism. At the present we can only state that TZD are associated with skeletal damage and that metformin, GLP-1 analogs and iDPP-4 may have a supposed protective effect on bone.

Keywords: diabetes mellitus, antidiabetic drugs, osteoporosis, bone fractures

INTRODUZIONE

Il coinvolgimento scheletrico nel diabete mellito (DM) è stato segnalato da molti decenni, con le prime descrizioni di una "atrofia ossea" nei bambini con malattia di lunga durata^[1,2]. Più recenti sono le dimostrazioni di una associazione tra DM e osteoporosi (OP) che, specie nel DM di tipo 2, per l'ampia diffusione delle due malattie nella popolazione generale, riveste un importante rilievo dal punto di vista socioeconomico.

Lo stretto rapporto tra DM e OP e tra DM e fratture ha ricevuto numerose conferme in letteratura. Nel caso del DM di tipo 1 un ruolo patogenetico importante, in particolare nel

bambino e durante l'accrescimento, viene svolto, in cooperazione con altri fattori, dalla riduzione più o meno significativa della BMD (*bone mineral density*). Nel DM di tipo 2 non si osserva quasi mai una riduzione della BMD; sembrerebbero infatti prevalere altri meccanismi, intrinseci al tessuto osseo e/o extra-scheletrici, tra i quali in particolare le alterazioni della "qualità" dell'osso stesso^[3-5]. Nel DM di tipo 2, sul quale visto il suo peso epidemiologico ci soffermeremo in dettaglio, il primo approccio terapeutico è quello dietetico. Quando questo non sia sufficiente a raggiungere il target di un valore di emoglobina glicosilata < 7,0% si deve ricorrere alla terapia farmacologica.

I principali farmaci utilizzati sono: le *biguanidi* (metformina), le *sulfaniluree* (glibenclamide, glipizide, glimepiride, glicazide), le *glinidi* (repaglinide, natiglinide), gli *analoghi del glucagon-like peptide 1* (GLP-1, exenatide, liraglutide), gli *inibitori della dipeptidil-peptidasi 4* (iDPP-4, sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin), i *tiazolidinedioni* (TZD, in particolare pioglitazone e rosiglitazone), l'*insulina* e gli *inibitori dell'alfa-glicosidasi* (acarbose). Per il trattamento del DM di tipo 2 sono disponibili numerose linee-guida, con piccole differenze tra loro. Il farmaco di prima scelta è rappresentato dalla metformina; come secondo livello possono essere associate le sulfaniluree/glinidi, i TZD, gli analoghi del GLP-

1 o gli inibitori del DPP-4. L'utilizzo eventuale di un terzo farmaco può essere sostituito dall'avvio precoce della terapia insulinica, che rappresenterebbe l'ultimo *step* del trattamento^[6]. Alcuni di questi farmaci sembrano possedere importanti effetti sul metabolismo scheletrico con ricadute significative in termini di incidenza di OP e fratture^[7-12]. Nella tabella 1 sono riportati i meccanismi d'azione sul metabolismo glicemico e gli effetti sull'apparato scheletrico dei farmaci più comunemente impiegati. Come si può rilevare gli effetti documentati in letteratura riguardano essenzialmente la metformina, i TZD, gli analoghi del GLP-1 o gli inibitori del DPP-4 e l'insulina.

Tab.1 Meccanismo di azione ed effetti scheletrici dei principali farmaci antidiabetici

Target	Modalità di azione	Farmaco	Effetti scheletrici
Insulina	Aumento sensibilità	Biguanidi (metformina)	Riduzione fratture possibile
		TZD (rosiglitazone), pioglitazone)	Aumento perdita ossea, Aumento fratture
	Aumento secrezione	Sulfaniluree (gliburide, glipizide, glicazide, glimeripide) o glinidi (repaglinide, natiglinide)	Assenti
		Analoghi GLP-1 (exenatide, liraglutide)	Potenzialmente positivi
		Inibitori del DPP-4 (sitagliptin, saxagliptin, vildagliptin)	Riduzione fratture possibile
Altro	Insulina o analoghi		Aumento fratture
	Rallentamento assorb. intestinale polisaccaridi	→ Inibitori alfa-glucosidasi (acarbose)	Non conosciuti
	Rallentato svuotamento gastrico, inibizione glucagone	→ <i>Analoghi amilina</i> (pramlintide)	Non conosciuti

METFORMINA

La *metformina* è una biguanide, classe di farmaci che diminuisce, in presenza di insulina, la produzione epatica ed aumenta la captazione periferica di glucosio. Come già accennato, nel DM di tipo 2, è considerata il farmaco di prima scelta (la World Health Organization lo ascrive tra i farmaci "essenziali") per efficacia, costo e profilo di sicurezza; il suo uso è raccomandato

in particolare nei soggetti in sovrappeso/obesi. Melton e coll. nel 2008^[13] hanno dimostrato che in una popolazione diabetica di Rochester il suo impiego si associa ad una riduzione significativa del rischio di frattura (HR 0.7). Lo studio ADOPT^[14] non ha confermato questa evidenza; tuttavia l'impiego della metformina si accompagna a diminuzione dei marker del riassorbimento osseo (CTX). Più recentemente è stato segnalato

che 80 settimane di trattamento con il farmaco in monoterapia, confrontato con quello della combinazione rosigitazione-metformina, seppure di efficacia inferiore nel controllo del livello glicemico, si dimostra superiore in termini di conservazione della massa ossea^[15]. D'altra parte studi condotti *in vitro* e negli animali da esperimento^[4,9-10] hanno documentato che la metformina inibisce la differenziazione adipocitaria ed esercita un effetto positivo sulla differenziazione osteoblastica, tramite l'inibizione del PPAR gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) e l'attivazione del fattore di trascrizione *Runx2* specifico dell'osteoblasta, ed un effetto negativo sulla differenziazione osteoclastica mediata dal sistema RANKL/ Osteoprotegerina. Nel ratto la metformina risulta anche in grado di prevenire il danno scheletrico associato all'impiego dei TZD e, negli osteoblasti in coltura, è efficace nel contrastare l'effetto deleterio dei prodotti finali della glicosilazione avanzata (*advanced glycosilation end products-AGEs*). In uno studio è stato tuttavia dimostrato che nel ratto la metformina non si associa a variazioni della massa ossea o dell'incidenza di fratture^[16]. Anche se la maggior parte di questi studi depongono a favore dell'efficacia antifratturativa legata all'uso della metformina, ulteriori studi controllati sono necessari nel soggetto diabetico per trarre conclusioni definitive a riguardo.

SULFANILUREE, GLINIDI

Per quanto concerne le *sulfaniluree* e le *glinidi*, che agiscono aumentando la secrezione pancreatica di insulina (azione secretagoga), non sono disponibili studi controllati che ne documentino un effetto, favorevole o meno, sull'apparato scheletrico^[4,7-10]. Qualche rara segnalazione ne documenterebbe un ruolo protettivo rispetto alle fratture, almeno in donne diabetiche in post-menopausa. Tuttavia sia nello studio ADOPT che in quello Rochester l'impiego della *gliburide* non appare influenzare né la BMD né il rischio di frattura^[13,14], anche se nel primo studio viene osservata la riduzione dei marker dell'osteof ormazione (P1NP). Mancando qualsiasi presupposto teorico si potrebbe comunque escludere un effetto diretto sull'osso e l'eventuale efficacia sarebbe piuttosto da ricondurre indirettamente al controllo metabolico del DM^[17].

SISTEMA DELLE INCRETINE (ANALOGHI GLP-1, INIBITORI DPP-4)

Le *incretine* sono farmaci di recente introduzione

che agiscono stimolando il rilascio di insulina da parte delle beta-cellule e inibendo la produzione epatica di glucagone ad opera di ormoni enterici, secreti in risposta all'*intake* alimentare; le più conosciute sono GLP-1, GLP-2 e GIP (*glucose-dependent insulintropic peptide*). Le incretine sono rapidamente degradate e inattivate dalla DPP-4, spiegandosi così l'utilità dell'impiego nella terapia del DM sia degli *analoghi* (in particolare GLP-1 e GIP) che degli *inibitori della DPP-4*.

Una gran messe di studi preclinici, *in vitro* e condotti in modelli animali^[4,10-11,18], hanno dimostrato che sia gli agonisti del GLP-1 che gli inibitori della DPP-4 sembrano proteggere l'osso diabetico aumentando la BMD, tramite un disaccoppiamento positivo del *turnover* (aumento dell'osteof ormazione e riduzione del riassorbimento) e, almeno per quanto riguarda GLP-1, riducendo anche l'espressione degli AGEs e migliorando la qualità dell'osso. Gli agonisti del GLP-1 e gli inibitori della DPP-4 (via GLP-1 endogeno) stimolerebbero l'osteoblastogenesi tramite l'attivazione della *Wnt/beta-catenin pathway* e/o un aumentato rapporto *OPG/RANKL* e inibirebbero l'osteoclastogenesi riducendo i livelli di *sclerostina*. Altri possibili meccanismi chiamerebbero in causa uno stimolo diretto sugli osteoblasti e indiretto sulla secrezione insulinica e lo stimolo sulla tiroide per la produzione di calcitonina^[11].

Gli studi nei pazienti con DM sono invece scarsi. Il trattamento con un analogo del GLP-1 (*exenatide*) per 44 settimane in soggetti con DM di tipo 2 non ha documentato alcun effetto scheletrico significativo, né in senso positivo né negativo^[19]. Una meta-analisi di 28 studi clinici condotti su 20000 soggetti utilizzando gli inibitori della DPP-4^[20] ha invece dimostrato una significativa riduzione del rischio di frattura (OR 0.60; CI 0.39-0.92) rispetto al placebo o altri tipi di terapia. L'OR è risultato pari a 0.54 (CI 0.28-0.92) per una durata di trattamento <52 settimane ed a 0.41 (CI 0.21-0.89) per una durata ≥52. Resta tuttavia da chiarire quanto questi risultati possano a tutt'oggi avere un impatto significativo nella pratica clinica.

THIAZOLIDINEDIONI

La letteratura è ricca di documentazione riguardo al danno scheletrico correlato all'impiego dei TZD^[4,7-10,14,21]. Questi farmaci agiscono come agonisti del PPAR gamma aumentando la sensibilità all'insulina dei tessuti adiposo e muscolare^[22]. Con il medesimo meccanismo promuovono la differenziazione

delle cellule mesenchimali totipotenti verso la differenziazione adipocitaria a spese di quella osteoblastica^[7-10], influenzata, tra l'altro, anche dalla ridotta espressione di IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) nelle cellule ossee; d'altro canto questa attivazione potrebbe comportare anche l'aumento della differenziazione osteoclastica^[23]. L'effetto sfavorevole dei TZD sull'osso si esprime con la diminuzione della BMD, l'aumento degli indici del rimodellamento e, di conseguenza, con l'aumento dell'incidenza di fratture^[14,21,23]. Il rilievo è particolarmente significativo nelle donne in post-menopausa, mentre nell'uomo i risultati sembrerebbero meno conclusivi^[24].

Lo studio ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) riporta un aumentato rischio di frattura in donne trattate per 4 anni con rosiglitazone (il più studiato dei TzD) rispetto ad una popolazione di riferimento di soggetti trattati con metformina o sulfaniluree^[14]. Risultati simili sono stati ottenuti dopo un follow-up di 6 anni. Il rosiglitazone somministrato per 52 settimane in donne in post-menopausa, con DM di tipo 2 e senza OP, comporta una riduzione della BMD sia a livello femorale che vertebrale, associata ad un significativo incremento dei *marker* del *turnover*^[25]. Alla sospensione del trattamento segue un'attenuazione di tutti questi effetti. Il pioglitazone sembra possedere un analogo effetto sull'osso^[26]. Il danno scheletrico sembrerebbe, in definitiva, un "effetto di classe" dei TZD, indipendente dalla molecola presa in considerazione. Considerando ciò diverse autorità regolatorie, specie nel soggetto anziano con DM, ne sconsigliano l'impiego (tra l'altro con il rosiglitazone aumenta anche il rischio cardiovascolare e con il pioglitazone quello del cancro della vescica)^[10].

INSULINA/ANALOGHI

Numerosi studi condotti sia in vitro che in vivo dimostrano che l'insulina è un ormone con effetto anabolico sul tessuto scheletrico^[4,8-9,27]. Nell'osso sono infatti presenti recettori per l'insulina e la somministrazione esogena dell'ormone stimola gli osteoblasti ed aumenta il valore dei *marker* dell'osteoformazione. D'altra parte nel DM di tipo 2, caratterizzato da resistenza insulinica ed iperinsulinemia, la BMD è quasi sempre aumentata^[3-4].

Nonostante ciò nel DM di tipo 2, analogamente al tipo 1, aumenta ugualmente l'incidenza delle fratture^[3-5,8], in particolare anche quando si confrontano i soggetti diabetici trattati con insulina rispetto ai non trattati^[28,29]. Quali

possono essere i motivi di questa discrepanza? Innanzitutto la presenza delle complicanze diabetiche (neuropatia, retinopatia e cataratta con alterazioni del visus, micro- e macrovasculopatia etc.), l'alterata qualità dell'osso, la lunga durata e la maggiore gravità del DM, l'aumentato rischio di ipoglicemia correlato al trattamento insulinico, specie nel soggetto anziano sottoposto a controllo intensivo, e il ruolo di numerosi altri fattori di rischio (polifarmaco-terapia, deficit di vitamina D, diminuzione della forza muscolare e della coordinazione motoria e soprattutto la maggiore propensione alle cadute etc.)^[4,8-9].

In conclusione molti fattori confondenti e cooperanti possono spiegare questo apparente paradosso. D'altra parte in uno studio recente è stata dimostrata, nei soggetti con DM, una correlazione inversa tra insulina e massa ossea ed è stato suggerito che l'avversa influenza dell'insulina sullo scheletro rifletterebbe gli effetti di altri fattori associati all'insulino-resistenza piuttosto che all'azione diretta dell'insulina stessa^[30].

BIBLIOGRAFIA

1. Morrison L.B., Bogan I.K. Bone development in diabetic children: a roentgen study, *Am.J.Med. Sci.* 1927, 174:313-319
2. Albright F., Reifenstein E.C. (ed.): *The parathyroid glands and metabolic bone disease: selected studies*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1948
3. Carnevale V., Romagnoli E., D'Erasmus E. Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus, *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2004, 20:196-204
4. Carnevale V., Romagnoli E., D'Erasmus L., D'Erasmus E. Bone damage in type 2 diabetes mellitus, *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014 (in press)
5. Merlotti D., Gennari L., Dotta F., Lauro D., Nuti R. Mechanisms of impaired bone strength in type 1 and 2 diabetes, *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010, 20:683-690
6. Standard italiani per la cura del diabete mellito tipo 2. AMD-SID-Diabete Italia. Linee-guida e raccomandazioni. Edizione per la SIMG (a cura di Medea G.) Infomedica Ed., 2011
7. Montagnani A., Gonnelli S. Antidiabetic therapy effects on bone metabolism and fracture risk, *Diabetes Obes Metab* 2013, 9:784-791
8. Antonopoulou M., Bahtiyar G., Banerji M.A., Sacerdote A.S. Diabetes and bone health, *Maturitas* 2013, 76: 253-259
9. Yan W., Li X. Impact of diabetes and its treatment on skeletal diseases, *Front Med* 2013, 7:81-90
10. Lecka-Czernik B. Safety of anti-diabetic therapies on bone, *Clin Rev Bone Miner Metab* 2013, 11:49-58
11. Ceccarelli E., Guarino E.G., Merlotti D., Patti A., Gennari L., Nuti R., Dotta F. Beyond glycemic control in diabetes mellitus: effects of incretin-based therapies on bone metabolism, *Front Endocrinol* 2013, 4 (art. 73): 1-12

12. Hegazy S.K. Evaluation of the anti-osteoporotic effects of metformin and sitagliptin in postmenopausal diabetic women, *J Bone Miner Metab* 2014 (in press). DOI 10.1007/s00774-014-0581-y
13. Melton L.J., Leibson C.L., Achenbach S.J., Therneau T.M., Khosla S. Fracture risk in type2 diabetes: update of a population-based study, *J Bone Miner Res* 2008, 23:1334-1342
14. Kahn S.E., Zinman B., Lachin J.M., Haffner S.M., Herman W.H., Holman R.R., Kravitz B.G., Yu D, Heise M.A., Aftring R.P., Viberti G. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT), *Diabetes Care* 2008, 31:845-851
15. 15. Borges J.L., Bilezikian J.P., Jones-Leone A.R., Acosta A.P., Ambery P.D., Nino A.J., Grosse M., Fitzpatrick L.A., Cobitz A.R. A randomized, parallel group, double-blind, multicentric study comparing the efficacy and safety of Avandamet (rosiglitazone/metformin) and metformin on long-term glycaemic control and bone mineral density after 80 weeks of treatment in drug-naïve type 2 diabetes mellitus patients, *Diabetes Obes Metab* 2011, 13:1036-1046
16. Jeyabalan J., Viollet B., Smitham P., Ellis S.A., Zaman G., Bardin C., Goodship A., Roux S.A., Pierre M., Chenu C. The anti-diabetic drug metformin does not affect bone mass in vivo or fracture healing, *Osteoporos Int* 2013, 24:2659-2670
17. Vestergaard P., Rejnmark L. Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk, *Diabetologia* 2005, 48: 1292-1299
18. Stonehouse A.H., Darsow T, Maggs D.G. Incretin-based therapy *J Diab* 2012, 4:55-67
19. Bunck M.C., Eliasson B., Corner A., Heine R.j., Shaginian R. M., Taskinen M.R., Yki-Jarvinen H., Smith U., Diamant M. Exenatide treatment did not affect bone mineral density despite body weight reduction in patients with type 2 diabetes, *Diabetes Obes Metab* 2011, 13:374-377
20. Monami M., Antenore A., Dicembrini I., Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and bone fractures. A meta-analysis of randomized trials, *Diabetes Care* 2011, 34:2474-2476
21. Grey A., Bolland M., Gamble G., Wattie D., Horne A., Davidson J., Reid I.R. Peroxisome- proliferator-activated receptorgamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial, *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:1305-1310
22. Yki-Jarvinen H. Drug therapy: thiazolidinediones, *N Engl J Med* 2004, 351:1106-1118
23. Lecka-Czerik B. Bone loss in diabetes: use of antidiabetic thiazolidinediones and secondary osteoporosis, *Curr Osteoporos Rep* 2010, 8:178-184
24. Lake Y.K., Singh S., Furberg C.D. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis, *C M A J* 2009, 180:32-39
25. Bilezikian J.P., Josse R.G., Eastell R., Lewiecki E.M., Miller C.G. Rosiglitazone decreases bone mineral density and increases bone turnover in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus, *J Clin Endocrinol Metab* 2013, 98:1519-1528
26. Douglas I.J., Evans S.J., Pocock S. Smeeth L. The risk of fractures associated with thiazolidinediones: a self-controlled case-series study, *PLoS Med* 2009, 6:e1000154
27. Klein G.L. Insulin and bone:recent developments, *World J Diabetes* 2014, 5:14-16
28. Schwartz A.V., Sellmeyer D.E., Ensrud K.E., Cauley J.A., Tabor H.K., Schreiner P.J., Jamal S.A., Black D.M., Cummings S.R. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study, *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86:32-38
29. Napoli N., Strotmeyer E.S., Ensrud K.E., Sellmeyer D.E., Bauer D.C., Hoffman A.R., Dam T.T., Barrett-Connor E., Palermo L., Orwoll E.S., Cummings S.R., Black D.M., Schwartz A.V. Fracture risk in diabetic elderly men: the MrOS study, *Diabetologia* 2014 (in press)
30. Choi Y.J., Kim D.J., Lee Y., Ghung Y.S., Insulin is inversely associated with bone mass, especially in the insulin-resistant population: the Korea and US National Health and Nutrition examination surveys, *J Clin Endocrinol Metab* 2014, 99:1433-1441



Vitamina D e cadute

Giovanni Arioli, Monica Manfredini, Guido Bernardi

Dipartimento di Neuroscienze Struttura Complessa di Riabilitazione Specialistica e Reumatologia
Az. Osp. "Carlo Poma" P.O. Pieve di Coriano (Mantova)

Riassunto. Nella popolazione anziana le cadute rappresentano un evento frequente e possono condizionare il manifestarsi di un'importante disabilità. Diversi sono i fattori che interagiscono nel determinare questo evento drammatico e tra questi l'ipovitaminosi D sembra avere un ruolo non trascurabile. Numerosi studi e revisioni hanno analizzato l'efficacia della supplementazione di Vit.D nei soggetti anziani. I dati raccolti non sempre sono concordi, ma, in alcuni studi, sono emerse conferme che la somministrazione di Vit.D, ad un dosaggio variabile da 700 a 1000 UI al giorno, possa essere in grado di ridurre il rischio di cadute del 19%. Questi risultati vengono ulteriormente supportati da analisi biochimiche in cui viene dimostrato l'effetto della Vit.D a livello di specifici recettori presenti nel muscolo. Saranno, comunque, necessari ulteriori valutazioni per giungere a conclusioni condivise, sia sulla possibile efficacia della Vit.D nel migliorare l'efficienza muscolare, sia per quanto concerne il suo effetto positivo nella prevenzione del rischio cadute.

Parole chiave: Vitamina D, cadute, prevenzione

Abstract. In the elderly population falls are a frequent occurrence and can affect the occurrence of a major disability. There are several factors that interact to determine this dramatic event, among them the hypovitaminosis D appears to have a non-negligible role. Numerous studies and reviews have examined the effectiveness of Vit.D supplementation in elderly. The data collected are not always in agreement, but, in some studies, have emerged confirmations that the administration of Vit.D, at a dosage ranging from 700 to 1000 IU/day, may be able to reduce the risk of falls by 19%. These results are further supported by biochemical data in which is shown the effect of Vit.D level of specific receptors present in the muscle. However, we need further evaluation to reach conclusions, both on the possible effectiveness of Vit.D in improving muscular efficiency, both as regards its positive effect in the prevention of the risk falls.

Keywords: Vitamin D, falls, prevention

INTRODUZIONE

La vitamina D [Vit.D] appartiene al gruppo dei pro-ormoni liposolubili, si accumula nel fegato e nel rene dove viene poi attivata. Il ruolo principale di questa molecola consiste nel favorire la calcificazione dell'osso, aumentando l'assorbimento del calcio assunto con la dieta; se il calcio introdotto è abbondante, l'effetto finale può essere la sua deposizione nelle ossa; se invece è insufficiente, per effetto della Vit.D, viene mobilizzato dall'osso e immesso nel sangue allo scopo di mantenere la calcemia nella norma. Nell'organismo la Vit.D si presenta in una forma biologicamente non attiva e deve subire alcune reazioni di idrossilazione per essere trasformata nella forma biologicamente attiva, 1,25-diidrossicolecalciferolo [1,25(OH)₂D o calcitriolo]. Il livello della Vit.D viene garantito in minima parte dalla dieta, ed in misura

maggiore dall'esposizione solare, in quanto radiazioni ultraviolette di tipo B (UVB), aventi lunghezza d'onda compresa tra 290 a 315 nm, possono innescare il processo di idrossilazione da 7-deidrocolesterolo a calcitriolo^[1,2].

L'ipovitaminosi D è una condizione con un potenziale impatto negativo sulla salute, in particolare a livello osseo e muscolare ed attualmente si stima che la carenza di Vit.D sia estremamente diffusa in tutto il mondo.

EFFETTI DELLA VITAMINA D SULL'OSSO E SULLA CARTILAGINE

Dalla letteratura emerge ed è stato ormai dimostrato un importante e stretto coinvolgimento della Vit.D nel turnover osseo e nell'attività degli osteoblasti. Inoltre, bassi livelli di 25-idrossivitamina D potrebbero svolgere un ruolo rilevante nel condizionare

l'insorgenza e la progressione delle lesioni cartilaginee mediante gli effetti sulle molecole associate ai processi chiave degenerativi e riparativi che avvengono nell'osteoartrosi^[3]. Infatti, anche nei condrociti sono stati rilevati recettori della Vit.D (VDR). In particolare, la Vit.D è in grado di stimolare, nella cartilagine matura in vivo, la sintesi dei proteoglicani, dimostrando così il suo ruolo attivo sul metabolismo cartilagineo. Il polimorfismo del gene VDR potrebbe spiegare anche la divergenza di opinioni fra gli autori nel condividere le conclusioni degli studi sul rapporto tra Vit.D ed osteoartrosi. Infatti, un'importante associazione tra osteoartrosi radiografica del ginocchio e genotipo del VDR è stata rilevata da Uitterlinden et al.^[4] che hanno osservato il coinvolgimento del gene VDR nel meccanismo di regolazione dello sviluppo degli osteofiti. Una recentissima meta-analisi^[5] ha confermato un'associazione tra polimorfismo del VDR e osteoartrosi nella popolazione asiatica, mentre non ci sarebbe alcun rapporto nella popolazione europea. Tuttavia, un'altra revisione^[6] riporta conclusioni discordanti, riguardo all'associazione tra polimorfismo del VDR e malattie del tessuto cartilagineo; infatti, anche se in molti lavori veniva rilevata un'associazione con la degenerazione discale e con l'osteoartrosi, nessuna relazione è stata evidenziata con la Vit.D.

VITAMINA D E CADUTE

L'ipovitaminosi D è una condizione frequente nei pazienti anziani ed è spesso associata all'osteoporosi causando un incremento del rischio di cadute^[6-8]. Ogni anno un terzo degli individui con età superiore ai 65 anni è soggetto ad una caduta di cui il 9% necessita di una visita specialistica e, nel 5-6% dei casi vi è anche una diagnosi di frattura^[9-12].

L'incidenza delle cadute nelle case di cura è stata rilevata pari a circa tre volte quella che si osserva nell'ambiente esterno o comunque nel soggetto non istituzionalizzato, mentre in ospedale si registra un'incidenza di 3,4 cadute per persona/anno in riabilitazione geriatrica e di 6,2 nei reparti di psichiatria^[13].

La prevenzione delle cadute è diventata, quindi, un obiettivo sanitario da raggiungere, in qualunque contesto, soprattutto tra la popolazione anziana.

VITAMINA D ED ATTIVITÀ MUSCOLARE

In popolazioni anziane, la Vit.D è correlata positivamente con la forza muscolare e la performance fisica, ed è inversamente associata

al rischio di caduta. La presenza di recettori della Vit.D, all'interno del tessuto muscolare, potrebbe chiarire, almeno in parte, il frequente rilievo di un'associazione tra miopatia e severo deficit di Vit.D.^[7,14-16]. In condizioni di ipovitaminosi D, prevalentemente nel soggetto anziano, sono stati spesso descritti quadri di miopatia dei muscoli prossimali degli arti, (difficoltà ad alzarsi da una sedia e impotenza funzionale nel portare le braccia sopra la testa), di sarcopenia e di riduzione della forza muscolare associata a disturbi dell'equilibrio con aumento conseguente del rischio di cadute e fratture. Inoltre, in diversi studi clinici, si è osservato che la supplementazione di Vit.D, in soggetti anziani con bassi livelli, determina un aumento della concentrazione sierica con migliori prestazioni muscolari, migliore equilibrio e diminuzione del rischio di cadute^[7,17-19]. Due sono i meccanismi nei quali la Vit.D gioca un ruolo importante; uno indiretto (via non genomica) attraverso il calcio ed il fosfato ed uno diretto (via genomica) mediante l'attivazione del recettore della Vit.D (VDR) sulle cellule muscolari da parte della 1,25-diidrossivitamina D₃ [1,25(OH)D]^[20]. La via non genomica, è coinvolta nella regolazione rapida del sistema calcio-mediato di secondi messaggeri, legato alla trasduzione del segnale, che induce la crescita delle fibre muscolari scheletriche. Questa azione della Vit.D è legata alla sua interazione con un recettore di membrana (mVDR) e conseguente stimolazione dell'adenilato ciclasi, delle fosfolipasi C, D, A2 ed attivazione della cascata delle MAPK (Mitogen-activated protein kinases). Inoltre, la carenza di Vit.D potrebbe essere, effettivamente, correlata alla debolezza muscolare, poichè, venendo ridotto l'ingresso del calcio all'interno della cellula, si determina un'alterazione della contrattilità delle fibre muscolari. A questo proposito, va rilevato che le fibre muscolari bianche (tipo II) giocano un ruolo chiave nelle cadute in quanto sono le prime ad essere reclutate quando il corpo deve reagire velocemente nel prevenire una possibile caduta^[21]. Nella via, genomica invece, la Vit.D stimola la proliferazione e la differenziazione delle cellule muscolari attraverso la trascrizione genica a livello del DNA dei mioblasti, che induce così un incremento della sintesi di proteine specifiche del tessuto muscolare, quali la miosina e le proteine leganti il calcio^[22].

CONTRIBUTI SCIENTIFICI SUL RAPPORTO VITAMINA D E CADUTE

Sono numerosi i lavori in cui viene valutato

l'effetto della Vit.D in relazione al rischio di caduta. Molti autori sono concordi nell'affermare che la concentrazione plasmatica di Vit.D può avere un effetto sulla forza muscolare, sul gesto funzionale, sul rischio di fratture e sulle cadute^[23-26]. Tuttavia, da alcuni trials volti a determinare l'effetto della Vit.D sulla prevenzione delle fratture nelle persone anziane con osteoporosi senile o postmenopausale, è emerso che l'efficacia di questa vitamina, o dei suoi analoghi, nella prevenzione delle fratture, rimane non ancora del tutto chiarita sebbene sembra esserci un ruolo importante e di grande interesse soprattutto quando la Vit.D è in associazione con il calcio^[8,27-29].

Una revisione sistematica^[26], finalizzata a valutare l'effetto della Vit.D sulla forza, prestazioni fisiche e cadute nelle persone anziane in 13 studi clinici (2496 pazienti), ha evidenziato che non esistono prove sufficienti per affermare che la supplementazione di Vit.D possa migliorare la funzione fisica negli anziani; tuttavia, questi risultati sembrerebbero modificarsi quando si associa la Vit.D al calcio. Vallecillo et al.^[30], in una meta-analisi eseguita su un campione di 1237 pazienti, hanno concluso che la supplementazione di Vit.D sembra ridurre il rischio di cadute più del 20%, sia in soggetti anziani istituzionalizzati, sia ambulatoriali. Nel 2009, Bischoff-Ferrari et al.^[31], in una meta-analisi che aveva considerato otto RCT (2426 pazienti) in cui, ad una popolazione di soggetti con almeno 65 anni veniva somministrata Vit.D₃ (colecalfiferolo) o Vit.D₂ (ergocalciferolo) oppure una forma attiva di Vit.D, avevano concluso che, nella popolazione studiata, la prevenzione delle cadute era dose dipendente. Una somministrazione giornaliera compresa in un range tra 700-1000 UI di Vit.D o una concentrazione sierica di 25(OH)D tra 60 e 95 nmol/l possono ridurre il rischio di cadute del 19%. Considerando questo lavoro, può essere espressa l'ipotesi che la prevenzione delle cadute non sembra essere influenzata dall'aggiunta di calcio^[32,33], quanto piuttosto dalla durata del trattamento di 2-5 mesi e con un beneficio mantenuto per 12-36 mesi. Un ulteriore dato importante è rappresentato dal fatto che la supplementazione di Vit.D in forma attiva è in grado di ridurre il rischio cadute del 22%. Murad et al.^[34] hanno analizzato 26 studi per un totale di 45.782 pazienti in cui si confrontavano soggetti che ricevevano una supplementazione di Vit D, verso un gruppo controllo che non effettuava alcun trattamento. I risultati hanno mostrato che la riduzione del

rischio di cadute sembrava essere più evidente nei pazienti che presentano una carenza di Vit. D. In una recente revisione Cochrane^[13] in cui erano stati valutati i possibili interventi per prevenire le cadute nei soggetti anziani, gli autori concludono dicendo che la supplementazione di Vit.D riduce la percentuale delle cadute, intesa come numero di cadute per persona, ma non abbassa il rischio.

Un ulteriore lavoro condotto da Annweiler et al.^[8], ha analizzato 18 studi con l'obiettivo di valutare, nella popolazione anziana, l'effetto della differenza della concentrazione plasmatica di 25(OH)D sul rischio di caduta. I risultati hanno evidenziato che i soggetti "fallers" avevano concentrazioni 25(OH)D bassi, <20 ng/mL, rispetto ai "nonfallers". Questi dati sono certamente interessanti perché potrebbero contribuire ad identificare la popolazione destinata ad ottenere un maggior beneficio da una supplementazione di Vit.D nella prevenzione delle cadute. Comunque, oggi vi è un accordo generale sull'importanza della carenza di Vit.D, sia nella patogenesi dell'osteoporosi, sia nella riduzione della forza muscolare nei soggetti anziani.

SUPPLEMENTAZIONE E SOVRADOSAGGIO DELLA VITAMINA D

Possibili effetti positivi della supplementazione di Vit.D sul muscolo ed in particolare sul miglioramento della performance funzionale sono attualmente dibattuti in diversi studi clinici. Nel 2003 lo studio FITNESS (Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects),^[35] un RCT multicentrico, ha indagato l'effectiveness sulla performance fisica di soggetti anziani di un programma di rinforzo muscolare del quadricipite, con una singola dose di 300.000 UI di colecalfiferolo (gruppo d'intervento) rispetto al placebo (gruppo controllo). Al follow-up, eseguito a 3 e a 6 mesi, in entrambi i gruppi non si sono ottenuti miglioramenti significativi nelle prove di performance fisica; da sottolineare che il beneficio non è stato rilevato nemmeno in quei pazienti che presentavano un deficit importante di Vit.D (<12 ng/ml) al baseline.

Nel 2009, Pfeifer et al.^[19], hanno condotto un RCT in doppio cieco su 242 soggetti anziani con ipovitaminosi D. In questo studio, della durata di 8 mesi, i pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi: al primo gruppo veniva somministrata una supplementazione con calcio, nell'altro una supplementazione con calcio e colecalfiferolo (1000 mg + 800 UI al giorno). Al termine dello studio, nel gruppo che assumeva la supplementazione combinata con calcio e Vit.D,

sono stati osservati miglioramenti significativi sia della forza dei muscoli estensori del ginocchio, sia della performance fisica.

È stato ipotizzato che l'effetto benefico della Vit.D sul rischio di fratture potesse essere legato non solo al ruolo dell'ormone sul metabolismo fosfocalcico, ma anche alla sua azione positiva sulla funzione muscolare che contribuisce a ridurre il rischio di caduta. Interessante è il lavoro della Bischoff-Ferrari et al.^[31] che ha evidenziato l'effetto della supplementazione di Vit.D tra 700 e 1000 UI al giorno, nel ridurre il rischio di cadute, fino al 19%. Dosaggi inferiori non sembrano ridurre il rischio in maniera significativa, presumibilmente in relazione al mancato raggiungimento di concentrazioni di 25(OH)D superiori a 60 nmol/L. Inoltre, dalla meta-analisi emerge una probabile maggiore efficacia, del colecalciferolo rispetto all'ergocalciferolo, nella prevenzione delle cadute. Nel 2013 Ceglia et al.^[36], hanno condotto uno studio che aveva come endpoint primario l'efficacia della supplementazione orale con Vit.D ad alti dosaggi (4000 UI al giorno) per 4 mesi, sulla massa muscolare (valutata come massa totale e fiber cross-sectional area - FCSA) in donne anziane (>65 anni) con ipovitaminosi D (9-24 ng/ml) e ridotta performance fisica (Short Physical Performance Battery - SPPB ≤9). Nelle biopsie muscolari ottenute dai 21 soggetti reclutati sono state valutate la FCSA delle fibre di tipo I e delle fibre di tipo II e le relative percentuali; inoltre, è stata analizzata anche la concentrazione intramionucleare di VDR sui prelievi biotici. I risultati hanno mostrato un incremento della concentrazione dei VDR ed un maggiore incremento della dimensione delle fibre muscolari nei soggetti sottoposti a supplementazione con Vit.D. Le variazioni percentuali nella FCSA specifica per le fibre di tipo I e di tipo II non hanno, comunque, raggiunto una significatività statistica. Recentemente è stato dimostrato che il calcifediolo ha una maggiore efficacia, in termini di rapidità e potenza d'azione, nel riportare al di sopra dei valori ottimali di 25(OH)D il paziente in stato carente^[37]. I valori ottimali di concentrazione sierica dovrebbero essere superiori a 30 ng/ml, ma probabilmente anche a 40 ng/ml, in particolare per quanto riguarda la funzione muscolare. Nello studio di comparazione tra il 25(OH)D verso la Vit.D₃, Bischoff-Ferrari ha dimostrato che, dopo 4 mesi di trattamento con calcifediolo, i soggetti presentavano una forza del quadricipite maggiore del 17% rispetto a quelli trattati con colecalciferolo, indipenden-

temente dall'età, dal BMI, e dalla forza muscolare al baseline. I lavori presentati sono indubbiamente interessanti, confermando il possibile coinvolgimento, importanza e ruolo della Vit.D in tutta una serie di processi che intervengono nel regolare e migliorare la funzione muscolare. Tuttavia, non sempre i dati desunti dalla letteratura concordano; Sanders et al.^[38] ad esempio, hanno condotto un RCT in doppio cieco su una popolazione di 2256 donne con età maggiore di 70 anni a cui veniva somministrato colecalciferolo (500.000 UI) o placebo per un periodo di 3-5 anni. I risultati, in linea con un altro studio del 2007^[39], hanno evidenziato che una dose annuale di circa 500.000 UI non riduce, ma anzi aumenta il rischio di cadute. Questi dati, in chiaro disaccordo con quelli precedentemente citati, devono essere valutati criticamente ed è necessario considerare la popolazione presa in esame, il sesso, la dose somministrata e i valori di concentrazione sierica di Vit.D al baseline.

CONCLUSIONI

Attualmente diversi lavori suggeriscono che la supplementazione di Vit.D potrebbe essere utile nel conservare la forza muscolare e la capacità funzionale in gruppi ad alto rischio soprattutto se è presente uno stato carente. L'analisi dei singoli trials e delle revisioni non è sempre facile in quanto intervengono spesso variabili importanti che possono ostacolare il confronto come ad esempio età dei pazienti, stato al baseline della concentrazione sierica di Vit.D, condizioni morbose, disegno dello studio, dati anagrafici^[40-42]. I dati di laboratorio confermano l'importanza del ruolo della Vit.D nel migliorare la densità ossea, l'equilibrio, la forza ed il processo di sintesi delle fibre muscolari, fornendo un razionale scientifico che ne giustifica la supplementazione^[15,18,43-46].

Ad oggi non è ancora possibile avere delle indicazioni precise ed univoche in merito alla somministrazione ottimale, tuttavia la meta-analisi di Bischoff-Ferrari^[31] del 2009 evidenzia che esiste un effetto dose dipendente tra la supplementazione di Vit.D ed il rischio di cadute. Una dose giornaliera di 700-1000 UI di Vit.D (D₃ sarebbe da preferire alla D₂) riduce le cadute dal 19% con un periodo di somministrazione iniziale di 2-5 mesi. Altre revisioni (Tab.1) hanno ulteriormente dimostrato l'utilità del trattamento con Vit.D nei pazienti anziani, ma rimane ancora da chiarire l'efficacia dell'associazione tra calcio e Vit.D. L'ipovitaminosi è una delle variabili che si osservano nelle persone anziane e che possono

influenzare la funzione muscolare in questi soggetti a rischio cadute^[47,48]. Infine, va segnalato che attualmente sono in corso alcuni trials RCT^[49,50] che hanno come obiettivo principale, la valutazione dell'effetto della Vit.D e degli esercizi come strumento di prevenzione delle cadute. Inoltre è stata dimostrata un'associazione tra alcuni polimorfismi genetici del recettore per la Vit.D e rischio cadute: in particolare nei soggetti portatori dell'allele B per il polimorfismo Bsm^[51]. L'aumentato rischio di cadute potrebbe essere

determinato da situazioni con ridotto equilibrio e riduzione della forza muscolare, rilevate in questi soggetti^[52]. Saranno, comunque, necessari ulteriori valutazioni per giungere a conclusioni condivise, sia sulla possibile efficacia della Vit.D nel migliorare l'efficienza muscolare, sia per quanto concerne il suo effetto positivo nella prevenzione del rischio cadute, considerando che i risultati fino ad ora ottenuti in alcuni lavori sembrano essere promettenti nel chiarire il ruolo di questa vitamina.

Tab.1 Studi relativi all'effetto della Vit.D sul rischio cadute - revisioni analizzate

Autori	Studi Analizzati	Paz.	Conclusioni
Latham, 2003	13	2496	La supplementazione di Vit.D non migliora la funzione fisica degli anziani
Vallecillo, 2000	11	1237	La supplementazione di Vit.D riduce il rischio di cadute del 20%
Bischoff-Ferrari, 2009	8	2426	La prevenzione delle cadute, mediante supplementazione di Vit.D, è dose dipendente. Una somministrazione giornaliera compresa in un range tra 700-1000 UI di Vit.D o una concentrazione sierica di 25(OH)D tra 60 e 95nmol/l riduce il rischio di cadute del 19%.
Murad, 2011	26	54782	La riduzione del rischio di cadute sembra essere più evidente nei pazienti che presentano una carenza di Vit.D
Cameron, 2012	60	60345	La supplementazione di Vit.D riduce la percentuale delle cadute, ma non abbassa il rischio
Annweiler, 2014	18	2957	I soggetti con concentrazioni plasmatiche di 25(OH)D basse, <20 ng/mL, hanno un rischio maggiore di cadere

BIBLIOGRAFIA

- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
- Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):4-8.
- Heidari B, Heidari P, Hajian-Tilaki K. Association between serum vitamin D deficiency and knee osteoarthritis. *Int Orthop* 2011;35(11):1627-31.
- Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, Odling E, Duijn CM, Hofman A, et al. Vitamin D receptor genotype is associated with radiographic osteoarthritis at the knee. *J Clin Invest* 1997;100(2):259-63.
- Zhu ZH, Jin XZ, Zhang W, Chen M, Ye DQ, Zhai Y, et al. Associations between vitamin D receptor gene polymorphisms and osteoarthritis: an updated meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2014.
- Colombini A, Cauci S, Lombardi G, Lanteri P, Croiset S, Brayda-Bruno M, et al. Relationship between vitamin D receptor gene (VDR) polymorphisms, vitamin D status, osteoarthritis and intervertebral disc degeneration. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013;138:24-40.
- Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18(2):343-51.
- Annweiler C, Beauchet O. Questioning vitamin D status of elderly fallers and nonfallers: a meta-analysis to address a 'forgotten step'. *J Intern Med* 2014.
- Blake AJ, Morgan K, Bendall MJ, Dallosso H, Ebrahim SB, Arie TH, et al. Falls by elderly people at home: prevalence and associated factors. *Age Ageing* 1988;17(6):365-72.
- Graafmans WC, Ooms ME, Hofstee HM, Bezemer PD, Bouter LM, Lips P. Falls in the elderly: a prospective study of risk factors and risk profiles. *Am J Epidemiol* 1996;143(11):1129-36.
- Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996;124(4):400-6.
- Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF. Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 1988;319(26):1701-7.
- Cameron ID, Gillespie LD, Robertson MC, Murray GR, Hill KD, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD005465.
- Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F, Durmuller U, Stahelin HB, Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 2004;19(2):265-9.
- Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000;66(6):419-24.
- Schott GD, Wills MR. Muscle weakness in osteomalacia. *Lancet* 1976;1(7960):626-9.
- Ceglia L, Harris SS. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Calcif Tissue Int* 2013;92(2):151-62.
- Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000;15(6):1113-8.

19. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H. Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2009;20(2):315-22.
20. Christakos S, Hewison M, Gardner DG, Wagner CL, Sergeev IN, Rutten E, et al. Vitamin D: beyond bone. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1287:45-58.
21. Annweiler C, Montero-Odasso M, Schott AM, Berrut G, Fantino B, Beauchet O. Fall prevention and vitamin D in the elderly: an overview of the key role of the non-bone effects. *J Neuroeng Rehabil* 2010;7:50.
22. Boland RL. VDR activation of intracellular signaling pathways in skeletal muscle. *Mol Cell Endocrinol* 2011;347(1-2):11-6.
23. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, et al. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int* 2002;13(3):257-64.
24. del Campo MT, Aguado P, Martinez ME. [Vitamin D and bone health: is there a need to review supplementation in osteoporosis risk population?]. *Med Clin (Barc)* 2005;125(20):788-93.
25. Dhesi JK, Bearne LM, Moniz C, Hurley MV, Jackson SH, Swift CG, et al. Neuromuscular and psychomotor function in elderly subjects who fall and the relationship with vitamin D status. *J Bone Miner Res* 2002;17(5):891-7.
26. Latham NK, Anderson CS, Reid IR. Effects of vitamin D supplementation on strength, physical performance, and falls in older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc* 2003;51(9):1219-26.
27. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002;13(3):187-94.
28. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2):CD007146.
29. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, Lamb SE, Cumming RG, Rowe BH. WITHDRAWN: Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database Syst Rev* 2009(2):CD000340.
30. Vallecillo G, Diez A, Carbonell J, Gonzalez Macias J. [Treatment of osteoporosis with calcium and vitamin D. Systematic review]. *Med Clin (Barc)* 2000;115(2):46-51.
31. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj* 2009;339:b3692.
32. Heaney RP, Barger-Lux MJ, Dowell MS, Chen TC, Holick MF. Calcium absorptive effects of vitamin D and its major metabolites. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(12):4111-6.
33. Heaney RP, Dowell MS, Hale CA, Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J Am Coll Nutr* 2003;22(2):142-6.
34. Murad MH, Elamin KB, Abu Elnour NO, Elamin MB, Alkatib AA, Fatourechi MM, et al. Clinical review: The effect of vitamin D on falls: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(10):2997-3006.
35. Latham NK, Anderson CS, Lee A, Bennett DA, Moseley A, Cameron ID. A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: the Frailty Interventions Trial in Elderly Subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc* 2003;51(3):291-9.
36. Ceglia L, Niramitmahapanya S, da Silva Morais M, Rivas DA, Harris SS, Bischoff-Ferrari H, et al. A randomized study on the effect of vitamin D(3) supplementation on skeletal muscle morphology and vitamin D receptor concentration in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(12):E1927-35.
37. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stocklin E, Sidelnikov E, Willett WC, Edel JO, et al. Oral supplementation with 25(OH)D3 versus vitamin D3: effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure, and markers of innate immunity. *J Bone Miner Res* 2012;27(1):160-9.
38. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA, Kotowicz MA, Young D, et al. Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial. *Jama* 2012;303(18):1815-22.
39. Smith H, Anderson F, Raphael H, Maslin P, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D on fracture risk in elderly men and women--a population-based, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(12):1852-7.
40. Bischoff HA, Stahelin HB, Urscheler N, Ehrensam R, Vonthein R, Perrig-Chiello P, et al. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80(1):54-8.
41. Mowe M, Haug E, Bohmer T. Low serum calcidiol concentration in older adults with reduced muscular function. *J Am Geriatr Soc* 1999;47(2):220-6.
42. Mets T. Calcium, vitamin D, and hip fractures. Incidence of falls may have decreased. *Bmj* 1994;309(6948):193.
43. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of withdrawal of calcium and vitamin D supplements on bone mass in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000;72(3):745-50.
44. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337(10):670-6.
45. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, van der Vijgh WJ, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(4):1052-8.
46. Gallagher JC, Fowler SE, Detter JR, Sherman SS. Combination treatment with estrogen and calcitriol in the prevention of age-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(8):3618-28.
47. Grimby G. Muscle performance and structure in the elderly as studied cross-sectionally and longitudinally. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50 Spec No:17-22.
48. Brooks SV, Faulkner JA. Skeletal muscle weakness in old age: underlying mechanisms. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26(4):432-9.
49. Sanders KM, Stuart AL, Merriman EN, Read ML, Kotowicz MA, Young D, et al. Trials and tribulations of recruiting 2,000 older women onto a clinical trial investigating falls and fractures: Vital D study. *BMC Med Res Methodol* 2009;9:78.
50. Uusi-Rasi K, Kannus P, Karinkanta S, Pasanen M, Patil R, Lamberg-Allardt C, et al. Study protocol for prevention of falls: a randomized controlled trial of effects of vitamin D and exercise on falls prevention. *BMC Geriatr* 2012;12:12.

51. Onder G, Capoluongo E, Danese P, Settanni S, Russo A, Concolino P et al. Vitamina D receptor polymorphisms and falls among older adults living in the community: results from the il SIRENTE study. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1031-1036
52. Barr R, Macdonald H, Stewart A, McGuigan F, Rogers A, Eastell R et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms, falls, balance and muscle power: results from two independent studies (APOSS and OPUS). *Osteoporos Int* 2010; 21:457-466.



Inibizione del RANKL ed effetto sui compartimenti ossei del collo del femore

Renata Caudarella¹, Elisabetta Rizzoli², Cristiano Maria Francucci³

¹GVM Care Z Research - Casa di Cura Villalba - Bologna, ²Medicina Interna Prof Borghi, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche DIMEC policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna,

³Gruppo Villa Maria Care Z Research San Pier Damiano Hospital - Faenza (Ravenna), UOC di Medicina Riabilitativa IRCCS-INRCA-Ancona

Riassunto. L'osteoporosi è una malattia dello scheletro caratterizzata da riduzione della massa ossea con aumento del rischio di frattura. Poiché le fratture di femore si associano a un aumento della morbidità e mortalità la loro riduzione appare di primaria importanza. Il Denosumab è un anticorpo monoclonale completamente umano che inibisce il RANKL, modulatore della formazione, funzione e sopravvivenza degli osteoclasti. I trials clinici hanno dimostrato che il denosumab alla dose di 60 mg, somministrati ogni 6 mesi per 36 mesi, riduce significativamente il turnover osseo, aumenta la BMD del rachide lombare e del femore totale; inoltre riduce la comparsa di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore. La riduzione delle fratture del femore appare precocemente, soprattutto nei soggetti di età ≥ 75 anni. Alcuni autori hanno ipotizzato che il denosumab possa provocare un miglioramento dell'osso corticale nei siti che presentano assottigliamenti focali. Infatti, dopo 36 mesi di terapia, la corticale del femore, presentava, un aumento dello spessore e della densità della superficie della massa corticale. L'aumento maggiore si osservava nel trocantere laterale e nel collo del femore; entrambe queste sedi svolgono un ruolo chiave nella patogenesi delle fratture di femore. In conclusione l'osso osteoporotico corticale risponde rapidamente alla terapia con denosumab, con significativa riduzione delle fratture di femore nelle donne ad aumentato rischio di frattura.

Parole chiave: fratture femore, inibizione RANKL, osso corticale, trocantere, collo del femore

Abstract. Osteoporosis is a chronic disease characterised by loss of bone mass leading to an increased risk of fractures. Denosumab is a fully human monoclonal antibody that inhibits RANKL, a key modulator of osteoclasts formation, function and survival. Clinical trials have proved that Denosumab at 60 mg every 6 months for 36 months, significantly decreased bone turnover and increased bone mineral density (BMD) of lumbar spine and total hip. The BMD increase was associated with a reduced risk of new vertebral, hip and non vertebral fractures. The difference in hip fracture events appeared early, and was noteworthy in subjects 75 years and older; how antiresorptive drugs prevent hip fractures in the early phase of clinical trials is not yet well known. One hypothesis is that medical treatment induces some positive influence on bone microstructure which is not possible to observe with the usual imaging techniques. Recently, some authors suggested that denosumab treatment would improve cortical bone in regions of focal thinning. The authors found that by 36 months, most of the femoral cortex of denosumab-treated women displayed a significant increase in cortical mass surface density and in cortical thickness. The greatest relative increase in cortical mass surface density occurred in the lateral trochanter, and in the femoral neck; these sites are involved in the pathogenesis of trochanteric and hip fractures. In conclusion osteoporotic cortical bone responds rapidly to denosumab therapy particularly in the hip trochanteric region. This mechanism may be involved in the significant decrease in hip fractures seen in denosumab treated women.

Keywords: hip fracture, RANKL inhibition, cortical bone, trochanter, femoral neck

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una riduzione della resistenza ossea che predispone a un aumento del rischio di frattura. Lo scopo principale del trattamento dei pazienti osteoporotici è di ridurre il rischio di frattura mediante la risoluzione o la prevenzione delle alterazioni

strutturali del tessuto osseo, caratteristiche di patologia. Nel determinare il rischio di frattura intervengono numerosi fattori quali:

1. differenze della morfologia (dimensioni e forma dell'osso);
2. distribuzione della componente corticale e trabecolare;

3. spessore e porosità della corticale;
 4. numero, spessore e connettività delle trabecole;
 5. proprietà dei materiali del tessuto osseo^[1-2].
 L'attenzione dei ricercatori si è inizialmente focalizzata sullo studio dei meccanismi patogenetici delle fratture vertebrali e sulle modificazioni del tessuto trabecolare, con minor attenzione per le fratture non vertebrali e la perdita di tessuto corticale, anche se l'80% delle fratture sono non vertebrali e si verificano in siti a prevalente composizione corticale. Infatti, lo scheletro è formato per l'80% da osso corticale e le fratture non vertebrali sono responsabili del 90% della morbidità e mortalità associate alle fratture^[3-5]. Anche le modificazioni del rischio di frattura sono diverse a seconda della tipologia di frattura; infatti con la terapia farmacologica si osserva una riduzione di circa il 50% delle fratture vertebrali mentre la riduzione delle fratture non vertebrali, spesso non riportata, oscilla tra il 20% e il 30%^[6-8]. I farmaci di più comune impiego nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale sono i bisfosfonati; peraltro l'aderenza al trattamento con questi farmaci è limitata da molteplici effetti collaterali. Il Denosumab è stato di recente approvato per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale soprattutto nei soggetti ad aumentato o elevato rischio di frattura. Il denosumab è un anticorpo monoclonale completamente umano che inibisce il RANKL modulatore fondamentale per la formazione, funzione e sopravvivenza degli osteoclasti^[9-11]. Come anticorpo circolante, il (DMAb) si distribuisce in tutte le regioni scheletriche e nei compartimenti ossei: circolando continuamente nel sangue e nei fluidi extracorporei inibisce gli osteoclasti sia nel tessuto osseo trabecolare che in quello corticale,^[12] riducendo rapidamente il riassorbimento osseo in tutti i soggetti trattati, come indicato dalla riduzione marcata dei markers del riassorbimento (telopeptide C) che segue la somministrazione del DMAb^[9,10,13]. I trials clinici hanno dimostrato che il denosumab (DMAb) alla dose di 60 mg, somministrato sotto cute ogni 6 mesi per 36 mesi, riduce significativamente il turnover osseo, aumenta la BMD in tutti i siti scheletrici, riduce la comparsa di nuove fratture vertebrali, di fratture non vertebrali, e di femore. Infatti, nella fase 3 dello studio FREEDOM, il DMAb induceva un aumento della BMD del 9,2% a livello del rachide lombare e del 6% a livello del femore totale^[14]. Questo aumento si associava ad una riduzione del 68% ($p<0,001$) per il rischio di nuove fratture

vertebrali, del 40% ($p=0,04$) per le fratture di femore e del 20% ($p=0,01$) per le fratture non vertebrali rispetto ai soggetti trattati con placebo^[14]. L'aumento della BMD si verifica anche a livello del 1/3 distale del radio e del total body, siti che rappresentano una regione corticale pura o riflettono la prevalenza nello scheletro della componente corticale che è presente per circa l'80%^[15]. Il significativo miglioramento a livello del 1/3 del radio e del total body osservato durante lo studio FREEDOM, conferma l'impatto positivo, già segnalato in precedenza, del DMAb sull'osso corticale^[9,16,17]. Questo effetto positivo del DMAb osservato sulla BMD corticale non era stato segnalato nelle terapie con altri farmaci antirassorbitivi; questi risultati sono stati confermati con la tomografia quantitativa computerizzata (QCT) e con tecniche QCT ad alta risoluzione periferica^[17,18]. Queste tecniche di imaging hanno dimostrato che l'aumento della BMD corticale osservata con la DXA, era associata ad un aumento dello spessore della corticale, ad un incremento del suo contenuto minerale, ad una riduzione della porosità della corticale e ad un miglioramento della valutazione della resistenza ossea. L'aumento della BMD si osservava rapidamente, già a distanza di un solo mese dalla somministrazione del DMAb; questo dato, osservato in un sottogruppo di pazienti, ben si accorda con il rapido profilo farmacodinamico del DMAb sui markers del riassorbimento osseo. La valutazione, mediante DXA, della aBMD a livello del femore ha mostrato, nella maggior parte dei pazienti, un significativo aumento che giustifica la conseguente importante riduzione del rischio di frattura. L'importanza nella pratica clinica dell'aumento della BMD è indicata nel lavoro di Austin et al.^[19] che attribuivano alla terapia con DMAb la riduzione di circa il 50% del rischio di nuove fratture vertebrali e di una percentuale ancora maggiore della riduzione del rischio delle fratture non vertebrali. Gli studi di estensione fino a 10 anni, degli effetti del DMAb sono stati valutati nello studio FREEDOM e nel suo studio di estensione di 8 anni. Papapoulos S. et al.^[20] hanno esaminato i risultati degli effetti del trattamento con DMAb in 2678 soggetti che partecipavano allo studio di estensione; di questi 1382 erano in trattamento continuo e 1296 rappresentavano il braccio crossover cioè nei primi 3 anni erano stati trattati con placebo e successivamente per 5 anni con DMAb. I pazienti trattati continuativamente con DMAb mostravano un aumento medio della BMD a livello del rachide lombare del 18,5% e del 8,2% a livello del femore

totale. Analogamente si osservava nel gruppo cross-over, un aumento della BMD del 13,8% a livello del rachide lombare e del 4,8% a livello del femore totale. Tutti i dati risultavano statisticamente significativi sia rispetto ai valori del FREEDOM sia ai valori basali dello studio di estensione ($p < 0,05$). Il telopeptide - C (CTX) si riduceva rapidamente e in maniera simile dopo ogni dose di DMAB. L'incidenza di nuove fratture vertebrali e non vertebrali restava bassa; l'incidenza di nuove fratture di femore durante gli 8 anni era rispettivamente di 0,2% e 0,1% nei due gruppi. Gli autori concludevano che il trattamento con DMAB fino ad 8 anni, si associava ad una persistente riduzione del turnover osseo, ad un progressivo aumento della BMD e ad una bassa incidenza di fratture. Perché il trattamento con DMAB provochi questo progressivo aumento della BMD a livello del rachide lombare e del femore non è completamente noto e viene attribuito a diversi meccanismi patogenetici che possono agire singolarmente o in associazione:

1. effetto della somministrazione intermittente di DMAB sui markers del turnover osseo con riapertura dello spazio di rimodellamento verso la scadenza dei 6 mesi e rapida chiusura dello stesso con l'iniezione successiva;
2. azione indiretta del DMAB che provocherebbe mediante un aumento transitorio del PTH, un aumento del bilancio osseo a livello delle unità di rimodellamento;
3. mineralizzazione primaria e secondaria di osteoni già presenti o neoformati^[21].

Indipendentemente dal meccanismo patogenetico, il progressivo aumento della BMD osservata nei pazienti trattati a lungo termine con DMAB, si associava ad una riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali, di femore e di fratture non vertebrali nella popolazione reclutata per lo studio FREEDOM^[14]; inoltre questa riduzione delle fratture vertebrali, di femore e di polso era particolarmente evidente in un sottogruppo di pazienti con elevato rischio di frattura^[22,23]. Austin et al.^[19] confermavano che l'aumento della BMD indotto dal DMAB aveva una significativa rilevanza clinica in quanto era responsabile per circa il 50% degli effetti del DMAB della riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali e per la maggior parte della riduzione del rischio di fratture non vertebrali. La DXA (Dual-energy x-ray absorptiometry) rappresenta, nella pratica clinica, il gold standard per la valutazione della densità minerale ossea (aBMD), per identificare i soggetti a rischio di frattura e, infine, per valutare la risposta alla terapia farmacologica

per l'osteoporosi. Peraltro la DXA è una tecnica bidimensionale che non consente la valutazione della geometria dell'osso né di distinguere completamente i compartimenti trabecolare e corticale dell'osso. Lo sviluppo di recenti tecniche di imaging consente una migliore valutazione in vivo dei siti scheletrici, clinicamente importanti nei soggetti a rischio di frattura. Infatti, l'impiego di queste nuove tecniche di acquisizione ed analisi delle immagini, fornisce informazioni sugli effetti delle diverse terapie sulla densità minerale ossea e sulle modificazioni geometriche nei compartimenti trabecolari e corticali^[24,25]. Un numero crescente di lavori indica che sia l'osso trabecolare che quello corticale contribuiscono in maniera fondamentale a determinare la resistenza dell'osso nei pazienti con fratture osteoporotiche^[26,27,28]. La valutazione dell'osso corticale e di quello trabecolare è importante, in quanto entrambi i compartimenti possono perdere o guadagnare massa ossea in maniera diversa con l'invecchiamento e/o con eventuali terapie, modificando il loro contributo relativo alla resistenza dell'osso^[29]. Col progredire dell'osteoporosi si riduce la quantità sia dell'osso trabecolare sia di quello corticale; peraltro la maggior compromissione dell'osso trabecolare fa sì che aumenti il grado con cui l'osso corticale contribuisce a determinare la resistenza dell'osso^[8-10]. La tomografia computerizzata quantitativa (QCT) integra i risultati della DXA misurando in tre dimensioni, la BMD volumetrica (vBMD) e il contenuto minerale osseo (BMC). Questi dati possono essere analizzati non solo nei segmenti ossei in toto, ma separatamente nei singoli compartimenti ossei^[26,32]. In un sottogruppo di pazienti dello studio FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every 6 Months) è stata eseguita una tomografia computerizzata quantitativa (QCT) del femore all'inizio e dopo 12, 24 e 36 mesi di terapia. Queste scansioni sono state analizzate utilizzando il software "Medical Image Analysis Framework (MIAF) che consente la valutazione dell'anca totale, e dei compartimenti trabecolare, sottocorticale e corticale. Il compartimento corticale è stato ulteriormente suddiviso in 2 aree: corticale esterna ed interna. I dati di questo sottogruppo mostrano modificazioni della BMD e del contenuto minerale osseo (BMC) nei soggetti trattati con Denosumab per 36 mesi sia rispetto al loro valore basale sia rispetto ai soggetti trattati con placebo. Il trattamento con Denosumab induce un miglioramento

significativo della BMD volumetrica (vBMD) e del BMC dell'anca in toto, dopo 12, 24 e 36 mesi rispetto al valore basale. Dopo 36 mesi la percentuale di aumento, rispetto al basale, della vBMD e BMC nel femore totale risultava rispettivamente del 6,4% e 8,4% ($p < 0.0001$). Queste percentuali di incremento erano da attribuire all'aumento significativo della vBMD e BMC dei compartimenti trabecolare, subcorticale e corticale. Mentre la differenza percentuale maggiore si osservava nella vBMD e nel BMC trabecolare, la differenza assoluta maggiore si verificava nella vBMD e nel BMC corticale. In conclusione, il DMAB induce un significativo miglioramento della vBMD e del BMC, valutati mediante QCT MIAF, nei compartimenti integrale, trabecolare, subcorticale e corticale del femore, che contribuiscono in maniera significativa alla resistenza dell'osso. In uno studio recente, Poole KES et al.^[32] hanno utilizzato la tecnica della mappatura tridimensionale dell'osso corticale^[33,34] per analizzare le scansioni CT pelviche ottenute in donne con e senza fratture acute di femore^[35]. Le pazienti con frattura del collo del femore avevano una zona di assottigliamento focale dell'osso corticale a livello della giunzione superiore testa-collo del femore; viceversa le donne con una frattura del femore a livello del trocantere presentavano un assottigliamento focale della corticale a livello del trocantere laterale^[35]. Queste alterazioni erano anatomicamente localizzate nelle aree trabecolare e corticale dove, durante le simulazioni sperimentali, si verificavano le fratture del collo del femore e del trocantere. Queste regioni coincidono con quelle sottoposte ad un basso carico meccanico durante le attività abituali come ad esempio il camminare^[36]. Indipendentemente dal meccanismo patogenetico, la presenza di aree di osso corticale focalmente ridotte di spessore è predittiva di fratture di femore^[37]. In questo lavoro, gli autori hanno confermato l'ipotesi che il trattamento con DMAB ha un effetto positivo sia sulla densità della superficie della massa corticale sia sul suo spessore; questo risultato potrebbe spiegare l'aumento dell'8,4% della resistenza del femore totale indotto dal trattamento con DMAB nelle simulazioni sperimentali. L'aumento della densità della massa superficiale può essere legata sia all'incremento della deposizione e mineralizzazione dell'osso o dal riempimento dei pori endocorticali. Anche istologicamente risulta difficoltoso distinguere se l'aumento dello spessore della corticale sia dovuto ad un

reale incremento dello spessore dell'osso o al riempimento dei pori endocorticali. I risultati di questo studio, confermano altre osservazioni precedenti che suggerivano che il DMAB presenta effetti positivi sia generali sia focali, per aumentare lo spessore dell'osso corticale del femore. Gli autori hanno osservato dopo 36 mesi di terapia, un aumento statisticamente significativo della densità della superficie della massa corticale; l'incremento maggiore (fino al 12%) si osservava nel trocantere laterale, dove la presenza di siti di assottigliamento focale si associa a fratture del trocantere^[14]. Un aumento della densità della superficie (della massa corticale veniva osservata anche a livello del collo del femore che rappresenta una sede estremamente importante nella patogenesi delle fratture di anca^[38]). Nello studio FREEDOM si osservava una riduzione delle fratture sia del collo del femore sia di quelle trocanteriche; nelle pazienti di età ≥ 75 anni il numero delle fratture del collo del femore era dimezzato mentre la riduzione delle fratture trocanteriche raggiungeva il 70%. Studi precedenti in modelli sperimentali non umani^[39], e la valutazione della tibia e del radio distale, mediante pQCT ad alta risoluzione in 247 donne in post-menopausa^[17] attribuivano l'effetto terapeutico del DMAB alla riduzione della porosità corticale. I risultati di Poole KES et al.^[32] sono in accordo con quelli sopra riportati confermando che il DMAB induce un aumento dello spessore dell'osso corticale del femore mediante effetti sia generali che focali. Questi autori hanno osservato che l'osso corticale del femore nelle donne osteoporotiche risponde rapidamente al trattamento con Denosumab, particolarmente nella regione trocanterica. Questo effetto potrebbe aumentare la resistenza ai traumi, spiegando la rapida e persistente riduzione delle fratture vertebrali nelle donne in menopausa trattate con DMAB. In conclusione i risultati della letteratura forniscono una spiegazione più accurata dei meccanismi responsabili della riduzione delle fratture di femore nelle donne in menopausa, confermando l'ipotesi già suggerita inizialmente dai risultati dello studio FREEDOM nel quale, il miglioramento dei valori della aBMD del femore in toto, (osservata dopo terapia con DMAB), giustificava circa l'80% della riduzione del rischio di fratture non vertebrali.

BIBLIOGRAFIA

1. Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporos Int.* 2003;14:S13-18.
2. Seeman E, Delmas PD. Bone quality: the material and

- structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*. 2006;354:2250-2261.
3. Augat P, Schorlemmer S. The role of cortical bone and its micro-structure in bone strength. *Age Ageing*. 2006;35:S27-31.
 4. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone*. 2003;32:468-473.
 5. Sornay-Rendu E, Boutroy S, Munoz F, et al. Alterations of cortical and trabecular architecture are associated with fractures in postmenopausal women, partially independent of decreased BMD measured by DXA: the OFELY study. *J Bone Miner Res*. 2007;22:425-433.
 6. Bruyere O, Roux C, Detilleux J, et al. Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92: 3076-3081
 7. Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *Lancet*. 2002;359:2018-2026.
 8. Watts NB, Geusens P, Barton IP, et al. Relationship between changes in BMD and nonvertebral fracture incidence associated with risedronate: reduction in risk of nonvertebral fracture is not related to change in BMD. *J Bone Miner Res*. 2005;20:2097-2104.
 9. McClung MR, Lewiecki EM, Cohene SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N. Engl J Med* 2006; 354: 821-831.
 10. Brown JP, Prince RI, Deal C et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J Bone Miner Res* 2009;24:153-161
 11. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR et al. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 1822-1841.
 12. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011; 48:677-692
 13. Eastell R, Christiansen C, Grauer A et al. "O11: Effects of Denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011;26: 530-537
 14. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361: 756-765.
 15. Marcus R, Feldman D, Kelsey J. Osteoporosis 1st edn. San Diego, CA: Academic Press, Inc.)
 16. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, et al. 2008 Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2149e2157.
 17. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA et al. Microarchitecture deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 1886-1894.
 18. Genant HK, Engelke K, Hanley DA et al. Denosumab improves density and strength parameters as measured by QCT of the radius in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 2011; 47: 131-139
 19. Austin M, Yang YC, Vittinghoff E, et al. Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. *J Bone Miner Res* 27:687e693
 - Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al. 2011 Treatment with deno- sumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1727- 1736.
 20. Papapoulos S, Lippuner K, Roux C. et al. Eight Years of Denosumab Treatment in Postmenopausal Women With Osteoporosis; Results From the First Five Years of the FREEDOM Extension. ASBMR 2013 Annual meeting - Abstract LB-MO26
 21. Bolognese MA, Teglboerg CS, Zanchetta JR et al. Denosumab Significantly Increases DXA BMD at Both Trabecular and Cortical Sites: Results from the FREEDOM Study. *Journal of Clinical Densitometry: Assessment of Skeletal Health*, 2013; 16: 147- 153,.
 22. Boonen S, Adachi JD, Man Z, et al. 2011 Treatment with deno- sumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 96:1727-1736.
 23. Simon J, Recknor C, Moffett AH, et al. 2011 Effects of denosumab on radius BMD, strength, and wrist fractures: results from the fracture reduction evaluation of denosumab in osteoporosis every 6 months (FREEDOM) study [abstract 1062]. *J Bone Miner Res* 24(Suppl 1):S20.
 24. Bouxsein ML. Technology insight: noninvasive assessment of bone strength in osteoporosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008;4:310-8.
 25. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Gluer CC, Grampp S, Harris ST, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 1996;11: 707-30.
 26. Carballido-Gamio J, Harnish R, Saeed I, Streeper T, Sigurdsson S, Amin S, et al. Proximal femoral density distribution and structure in relation to age and hip fracture risk in women. *J Bone Miner Res* 2013;28:537-46.
 27. Christiansen BA, Kopperdahl DL, Kiel DP, Keaveny TM, Bouxsein ML. Mechanical contributions of the cortical and trabecular compartments contribute to differences in age-related changes in vertebral body strength in men and women assessed by QCT-based finite element analysis. *J Bone Miner Res* 2011;26:974-83.
 28. Kim KM, Brown JK, Kim KJ, Choi HS, Kim HN, Rhee Y, et al. Differences in femoral neck geometry associated with age and ethnicity. *Osteoporos Int* 2011;22:2165-74.
 29. Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporos Int* 2003;14 (Suppl. 3):S13-8.
 30. Genant HK, Libanati C, Engelke K, et al. Improvements in hip trabecular, subcortical, and cortical density and mass in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab. *Bone* 2013; 56: 482-488).
 31. Genant HK, Cann CE, Ettinger B, Gordan GS, Kolb FO, Reiser U, et al. Quantitative computed tomography for spinal mineral assessment: current status. *J Comput Assist Tomogr* 1985;9:602-4.
 32. Poole Kenneth E, Treece GM, Gee AH et al. Denosumab Rapidly Increases Cortical Bone in Key Locations of the Femur: A 3D Bone Mapping Study in Women with Osteoporosis. *JBM* 2014; [10.114 002/jbmr.2325]
 33. Treece GM, Gee AH, Mayhew PM, Poole KE. High resolution cortical bone thickness measurement from clinical CT data. *Med Image Anal* 2010;14:276-90.
 34. Treece GM, Poole KE, Gee AH. Imaging the femoral cortex: thickness, density and mass from clinical CT. *Med Image Anal* 2012;16:952-65
 35. Poole KE, Treece GM, Mayhew PM, et al. Cortical

- thickness mapping to identify focal osteoporosis in patients with hip fracture. *PloS one* 2012;7:384-66
36. Poole KE, Mayhe PM, Rose CM, et al. Changing structure of the femoral neck across the adult female lifespan. *J Bone Miner Res* 2010;25:482-91
 37. Johannesdottir F, Poole KE, Reeve J, et al. Distribution of cortical bone in the femoral neck and hip fracture: a prospective case control analysis of 143 incident hip fractures; the AGES REYKJAVIK Study. *Bone* 2011;48:1268-76
 38. Cristofolini L, Juszczak M, Martelli S, Taddei F, Viceconti M. In vitro replication of spontaneous fractures of the proximal human femur. *J Biomech* 2007;40:2837-45.
 39. Kostenuik PJ, Smith SY, Jolette J, Schroeder J, Pyrah I, Ominsky MS. Decreased bone remodeling and porosity are associated with improved bone strength in ovariectomized cynomolgus monkeys treated with denosumab, a fully human RANKL antibody. *Bone* 2011;49:151-61)

Terapia osteoanabolica: dagli effetti scheletrici alla safety

Stefano Gonnelli, Carla Caffarelli

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

Riassunto. L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da alterazioni della struttura ossea con riduzione della resistenza e conseguente aumento del rischio fratturativo. L'obiettivo principale della terapia dell'osteoporosi è rappresentato dalla prevenzione delle fratture che può essere raggiunto utilizzando farmaci che riducono i processi di rimodellamento osseo (farmaci antirassorbitivi) o farmaci capaci di stimolare la formazione di nuovo osso (farmaci anabolici). Attualmente gli unici anabolici in commercio sono due forme di paratormone ricombinante umano (rhPTH) e precisamente l'rhPTH 1-84 e l'rhPTH 1-34 o teriparatide. Il teriparatide ed il PTH 1-84 sono in grado di stimolare la neoformazione ossea, di aumentare la BMD del rachide lombare e del femore prossimale e di ridurre di oltre il 50% l'incidenza di nuove fratture vertebrali, mentre l'efficacia sulle fratture non vertebrali è risultata essere modesta. La durata ottimale della terapia con il PTH ricombinante ed i relativi schemi terapeutici sono ancora oggetto di un acceso dibattito così come la possibile perdita di efficacia dopo 2 anni di terapia. Diversi studi stanno attualmente valutando l'efficacia dei differenti peptidi dell'rhPTH nonché possibili alternative nella via di somministrazione. Inoltre dobbiamo tenere presente che alcuni nuovi farmaci inibitori del sistema Wnt, quali gli anticorpi anti-sclerostina e gli anticorpi antidickkopf-1, potrebbero rappresentare un sostanziale ampliamento nella disponibilità di farmaci anabolici.

Parole chiave: osteoporosi, fratture da fragilità, farmaci anabolici, teriparatide

Abstract. Osteoporosis is a systemic disease characterized by bone mass loss and microarchitectural alteration leading to a reduction in bone strength and an increased risk of fragility fractures. The goal of the therapy is the prevention of osteoporotic fractures, that can be achieved by inhibiting remodeling process (antiresorptive agents) or by stimulating new bone formation (anabolic agents). These latter are considered particularly useful in the treatment of severe osteoporosis. To date, injectable forms of recombinant human parathyroid hormone (rhPTH), namely teriparatide (rhPTH 1-34), are the only approved osteoanabolic drugs on the market for the treatment of osteoporosis. These drugs have been reported to stimulate new bone apposition, to markedly increase BMD at both lumbar spine and proximal femur and to reduce by 53% the new vertebral fractures but with a modest effect on non-vertebral fractures. Antiresorptive agents are recommended after rhPTH to maintain bone gain. The optimal duration and regimen of rhPTH therapy and the mechanisms of possible resistance to rhPTH after a 2-year treatment are still debated. Different rhPTH peptides and alternative forms of delivery are currently under study. The antagonists of Wnt-inhibitors, such as sclerostin antibodies and dickkopf-1 antagonists, may open new possibilities in the anabolic treatment of osteoporosis.

Keywords: osteoporosis, fragility fractures, anabolic agents, teriparatide

INTRODUZIONE

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da perdita di massa ossea e da alterazioni della microarchitettura dell'osso con conseguente riduzione della resistenza ed aumentato rischio di fratture da fragilità^[1].

Le fratture osteoporotiche, ed in particolare quelle vertebrali e del femore prossimale, sono responsabili di un significativo incremento della

morbilità e, soprattutto, della morbidità e dei costi economici. Pertanto, con il progressivo invecchiamento della popolazione, l'osteoporosi e le fratture da fragilità stanno divenendo un problema di cruciale importanza sia dal punto di vista sanitario che socio-economico. Attualmente sono disponibili diversi farmaci che si sono dimostrati efficaci nel prevenire le fratture osteoporotiche e che si possono

suddividere in due classi sulla base del meccanismo d'azione e cioè:

1. farmaci anticatabolici o antiassorbitivi che agiscono fondamentalmente riducendo il riassorbimento osteoclastico dell'osso
2. farmaci anabolici che agiscono stimolando la neoformazione ossea da parte degli osteoblasti.

La maggior parte dei farmaci antiosteoporosi attualmente disponibili appartengono alla classe dei farmaci antiassorbitivi e tra questi i bisfosfonati rappresentano i farmaci attualmente di gran lunga più prescritti per la terapia dell'osteoporosi e per la prevenzione delle fratture osteoporotiche. La classe degli anabolici disponibile in commercio è attualmente costituita esclusivamente da due formulazioni iniettabili di paratormone ricombinante e cioè il PTH intatto (rhPTH 1-84) e il teriparatide che è costituito dal frammento aminotermine del PTH (rhPTH 1-34). Comunque diverse altre molecole con potenziale attività anabolica sull'osso sono attualmente in fase di studio.

TERIPARATIDE E PTH 1-84

Il PTH gioca un ruolo fondamentale nell'omeostasi del calcio e la sua secrezione è controllata direttamente dai livelli del calcio sierico tramite l'interazione di quest'ultimo con uno specifico recettore espresso sulla parete delle cellule paratiroidi (calcium-sensing receptor = CaSR). Gli effetti neoformativi del PTH sull'osso sono stati oggetto di studio, fin dalla prima metà del XX secolo quando, dopo l'iniezione di un estratto di paratiroide nel ratto, si dimostrò un significativo incremento nel contenuto minerale dell'osso. Successivamente vennero condotti dei piccoli trial clinici per valutare l'effetto neoformativo del PTH sul metabolismo osseo e, nel 1976, si vide che la somministrazione quotidiana in quattro donne osteoporotiche di piccole dosi di un frammento sintetico di PTH umano (h PTH 1-34) produceva un aumento nella formazione del tessuto osseo. Oggi è noto che il PTH stimola la formazione di osso oppure il suo riassorbimento a seconda delle sue modalità di somministrazione: l'infusione continua dell'ormone, mantenendone elevati i livelli sierici, induce sostanzialmente un aumento del turnover osseo, con aumento spiccato sia del riassorbimento osseo che della neoformazione ossea. La somministrazione sottocutanea giornaliera di PTH, invece, inducendo solo un transitorio aumento dei livelli sierici di PTH, produce come principale effetto un incremento nella formazione di osso,

attraverso un marcato effetto anabolizzante. Il PTH si lega al suo recettore specifico, associato alla classe delle proteine G II, presente sulla superficie delle cellule bersaglio, con conseguente attivazione dell'adenilciclasi e della fosfolipasi, che provocano un aumento della concentrazione intracellulare dell'AMP ciclico e del calcio. Di recente è stato segnalato, che il legame del PTH al suo recettore, attiva la via canonica di Wnt. Infine il PTH aumenta il reclutamento dai precursori mesenchimali delle cellule della linea osteoblastica, promuove la maturazione degli osteoblasti e ne inibisce l'apoptosi, aumentandone conseguentemente il numero e l'attività. Solo gli osteoblasti esprimevano il recettore specifico per il PTH, e rispondevano all'ormone non solo con un aumento della proliferazione e differenziazione degli osteoblasti, ma anche della secrezione di RANKL. Il RANKL si lega al recettore RANK presente sui precursori e sugli osteoclasti maturi, stimolando l'osteoclastogenesi e il riassorbimento osseo. L'ipotesi è quindi che il meccanismo di azione sia inizialmente un aumento della formazione ossea e solo secondariamente un incremento del riassorbimento osseo, tramite l'interazione tra osteoblasti e osteoclasti^[2,3].

L'efficacia antifratturativa della terapia con paratormone ha trovato conferma in due importanti studi registrativi. Nello studio di Neer e coll.^[4], 1637 donne osteoporotiche che avevano subito fratture vertebrali furono divise in tre gruppi; ad un primo gruppo di donne fu somministrato un placebo mentre ad altri due furono somministrati 20 µg e 40 µg rispettivamente di teriparatide sottocute al giorno per circa 21 mesi. Tutte le pazienti ricevevano anche una supplementazione giornaliera con calcio e vitamina D. Per quanto riguarda le fratture vertebrali si segnalò un rischio relativo rispetto al placebo di 0,35 (IC 95% 0,22-0,55) e 0,31 (IC 95% 0,19-0,50) rispettivamente per il trattamento con 20 µg e 40 µg; la riduzione del rischio di fratture vertebrali nel trattamento con Teriparatide nei due dosaggi fu, quindi, del 65% con 20 µg e del 69% con 40 µg. La riduzione del rischio delle fratture non vertebrali fu del 35% con 20 µg e del 54% con 40 µg di Teriparatide. Non furono invece osservate differenze significative fra i due gruppi per quanto riguarda le fratture femorali. Similmente si rilevò uno spiccato aumento della BMD delle vertebre lombari (9% e 13% con 20 µg e 40 µg di Teriparatide, rispettivamente) contro l'incremento dell'1% del gruppo di controllo; più contenuti, ma significativi gli incrementi della BMD femorale,

mentre a livello della diafisi radiale (osso corticale puro) si rilevava una modesta riduzione della BMD. Il marcato effetto del teriparatide sulla BMD dell'osso trabecolare e lo scarso effetto sull'osso corticale si può spiegare con l'aumento del rimodellamento endocorticale con conseguente aumento della porosità corticale. Viceversa, il teriparatide aumenta la neoformazione ossea a livello del periostio, superficie interessata al modeling osseo^[3]. Diversi studi hanno dissipato i dubbi che ci potevano essere circa un effetto negativo del teriparatide a livello dell'osso corticale.

Jiang e coll.^[5] hanno analizzato con l'istomorfometria bidimensionale e con la microtomografia computerizzata tridimensionale le variazioni del tessuto osseo corticale e trabecolare prima e dopo la somministrazione sottocutanea giornaliera di 20 µg di Teriparatide per 19 mesi in donne osteoporotiche dimostrando che il Teriparatide è in grado di determinare sia un significativo miglioramento nella struttura dell'osso trabecolare, con aumento del volume dell'osso spugnoso, del numero e dell'interconnessione delle trabecole, la cui morfologia tende a ritornare da una condizione rotondeggiante patologica, 'rode like', ad una forma piatta fisiologica, 'plate like', sia un aumento dello spessore dell'osso corticale per neoformazione a livello periostale. In un altro studio Zanchetta e coll.^[6], utilizzando la tomografia computerizzata quantitativa del radio distale, osservarono come un trattamento di 19 mesi con teriparatide in donne osteoporotiche determinasse un miglioramento di alcune proprietà meccaniche dell'osso corticale come il "Cross sectional moment of inertia" indicatori della resistenza dell'osso al piegamento ed alla torsione. Da questi dati possiamo dedurre come l'incremento della porosità non incida, quindi, negativamente sulla qualità dell'osso perché transitorio e bilanciato dall'apposizione di tessuto osseo sulla superficie endostale e periostale che può migliorare la resistenza dell'osso attraverso una modifica della sua architettura.

A conferma di ciò lo studio EUROFORS ha dimostrato come nelle pazienti precedentemente trattate con farmaci antirassorbitivi il trattamento con teriparatide determina un lieve calo della BMD femorale durante i primi mesi di terapia senza che questo vada ad influire sulla resistenza meccanica del femore, e come dopo 24 mesi di terapia con teriparatide si osservi un incremento del BMD sia del collo femorale che del femore in toto ed un miglioramento di alcuni parametri di resistenza

ossea^[7]. Anche il PTH 1-84 ha presentato una buona efficacia antifratturativa vertebrale. Infatti, nello studio TOP la somministrazione giornaliera di 100 mg di rh-PTH 1-84 a donne affette da osteoporosi postmenopausale ha ridotto del 53% l'incidenza di nuove fratture vertebrali rispetto al trattamento con placebo, mentre la riduzione delle fratture non vertebrali non è risultata significativa. In questo studio però la terapia con rh-PTH 1-84 era associata ad un marcato incremento dell'incidenza di ipercalcemia (28.3% vs 4.5% nel gruppo placebo^[8]). Comunque la mancanza di studi comparativi head to head rende difficile ogni conclusione sulla maggiore o minore efficacia antifratturativa delle due molecole di rhPTH.

Uno dei limiti della terapia anabolica con rh-PTH è rappresentato dal fatto che nel trattamento prolungato la cosiddetta "finestra anabolica" viene progressivamente ridotta dall'aumento del riassorbimento osseo determinato dall'aumentata attivazione delle unità di rimodellamento osseo. Tale meccanismo è confermato dal fatto che dopo due anni consecutivi di terapia con teriparatide, l'incremento della massa ossea trabecolare presenta una fase di plateau. Da un punto di vista teorico questo limite potrebbe essere superato dalla contemporanea somministrazione di un farmaco anticatabolico che potrebbe ridurre il riassorbimento osseo indotto da rh-PTH. Però gli studi condotti fino ad oggi su questo argomento hanno fornito risultati contrastanti. Black et al in uno studio randomizzato condotto su donne non precedentemente trattate con farmaci per l'osteoporosi non osservò nessun significativo vantaggio, né in termini di BMD né in termini di riduzione del rischio di frattura, dall'associazione del teriparatide con l'alendronato^[9]. Altri studi hanno riportato risultati non significativi anche per quanto riguarda l'associazione del teriparatide con i SERMs. Del tutto diverse invece le conclusioni di un recente studio di Cosman et al., peraltro caratterizzato da alcuni importanti limiti metodologici^[11]. In questo studio 412 donne postmenopausali osteoporotiche furono randomizzate a ricevere teriparatide (1 fiala 20 µg s.c. al dì) oppure acido zoledronico (5 mg e.v. annualmente) oppure una combinazione di acido zoledronico e teriparatide. La terapia di combinazione determinò un incremento del BMD lombare simile a quello del teriparatide da solo (7.5% vs 7.0%) ma molto più marcato a livello del collo del femore (2.2% vs 0,1%) e del femore totale (2.3% vs 1.1%).

Inoltre le fratture cliniche furono riscontrate nel 9.5% delle pazienti trattate con teriparatide e solo nel 2.9% in quelle trattate con entrambe i farmaci^[11].

I risultati dello studio di Cosman et al. anche se vanno considerati non definitivi per alcuni limiti dello studio, (parzialmente in aperto, rilevazione delle fratture come eventi avversi ecc.), sembrano prospettare la possibilità di associare i due farmaci in alcuni casi particolari quale ad esempio un paziente con osteoporosi severa con una pregressa frattura femorale. Non ci sono dubbi invece sulla necessità di iniziare una terapia con farmaci antirassorbitori "bisfosfonati o denosumab" al momento dell'interruzione del trattamento con teriparatide. I farmaci ottenuti con rh-PTH sono generalmente ben tollerati, tuttavia alcuni eventi avversi quali vertigini, cefalea, nausea, crampi alle gambe, nausea e ipercalcemia moderata sono stati associati alla terapia con rh-PTH. Inoltre, anche se finora non è emerso alcun incremento dell'incidenza di osteosarcoma nei pazienti trattati con teriparatide o rh-PTH 1-84, questi farmaci non devono di norma essere utilizzati nei bambini e negli adolescenti prima della saldatura delle epifisi, nei pazienti precedentemente irradiati o affetti da patologie tumorali, nei pagetici ed in quelli con un incremento della fosfatasi alcalina ossea da causa non nota. Attualmente sono in corso studi per valutare l'efficacia del teriparatide quando somministrato per vie diverse dalla sottocutanea quali la transdermica, l'orale e la nasale.

TERAPIA OSTEOANABOLICA: NUOVI FARMACI

PTH related peptide (PTHrP)

Il PTHrP presenta una sequenza aminoacidica simile al PTH per quanto riguarda i primi 36 Aminoacidi e agisce sullo stesso recettore (PTH1R). Il PTHrP 1-36, in una formulazione per uso sottocutaneo giornaliero, è oggetto di alcuni studi di fase 3 nei quali è confrontato col teriparatide; l'interesse per il PTHrP 1-36 è fondamentalmente dovuto all'osservazione fatta negli studi preclinici ed in uno studio di Fase 2 di un possibile effetto anabolico puro del PTHrP, che quindi si differenzerebbe dal teriparatide che induce comunque uno stimolo anche sul riassorbimento osteoclastico dell'osso. Comunque non ci sono ancora dati solidi sull'efficacia antifratturativa del PTHrP 1-36^[12].

Antagonisti degli inibitori del sistema Wnt-β catenina

E' noto come esistono due inibitori endogeni del sistema Wnt-βcatenina: la sclerostina (SOST) ed

il Dickkopf-1 (DKK1); SOST e DKK1 sono in grado di inibire il segnale Wnt bloccando la degradazione della β-catenina e la differenziazione osteoblastica.

La sclerostina, essendo espressa quasi esclusivamente negli osteociti e negli osteoblasti maturi, rappresenta un ottimo target per il trattamento dell'osteoporosi. Il primo studio di fase 1 condotto in soggetti sani con anticorpo monoclonale antisclerostina romosozumab ha evidenziato un incremento dei markers di neoformazione ossea di quello ottenibile con teriparatide. In uno studio di fase 2 con 400 donne affette da osteoporosi il romosozumab ha determinato un incremento del BMD lombare superiore a quello riscontrato nel gruppo placebo ed in quello trattato con teriparatide^[3,13]. Un ampio studio di fase 3 condotto su donne con osteoporosi severa e disegnato per verificare l'efficacia antifratturativa del romosozumab è tuttora in corso. Il blosozumab è un altro anticorpo monoclonale antisclerostina attualmente in corso di valutazione clinica (fase 2).

Anche alcuni anticorpi monoclonali anti-DKK1 hanno dimostrato efficacia in alcuni modelli di osteoporosi di artrite reumatoide e di mieloma multiplo. Lo sviluppo degli anticorpi antiDKK-1 è stato rallentato dal fatto che DKK-1 non è specifico delle cellule ossee ed è espresso in diversi tessuti e pertanto esiste il timore che gli anticorpi monoclonali antiDKK-1 possano manifestare effetti collaterali extrascheletrici. Altre molecole dotate di attività osteoanabolica sono oggetto di studi clinici preliminari. Tra questi, quelli con migliori prospettive sono le statine transdermiche, l'insulin growth factor 1 (IGF-1) e gli agonisti delle prostaglandine^[13].

BIBLIOGRAFIA

1. Società Italiana dell'Osteoporosi del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro. Linee Guida per la Diagnosi, Prevenzione e Terapia dell'Osteoporosi. 2012
2. American Society for Bone and Mineral Research. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Eighth Edition, 2013.
3. Baron R and Hesse E. Update on Bone Anabolic in osteoporosis Treatment; Rationale, Current status, and Perspectives. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 311-325.
4. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2001; 344: 1434-1441
5. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, et al. Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-34) [Teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. J Bone Min Res 2003;18:1932-1941

6. Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, et al. Effects of Teriparatide [Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-34)] on Cortical Bone in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *J Bone Min Res* 2003, 18:539-543
7. Borggreffe J. Quantitative Computed Tomographic Assessment of the Effects of 24-mo of Teriparatide on 3D Femoral Neck Bone Distribution, Geometry, and Bone Strength Results from the EUROFORS Study *J Bone Miner Res* 2010; 25:472-481
8. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2007, 146:326-339.
9. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003, 349:1207-1215
10. Ettinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004, 19:745-751
11. Cosman F, Eriksen EF, Recknor C et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1-34)] in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2011, 26:503-511
12. Feurer E, Chapurlat R. Emerging drugs for osteoporosis *Expert Opin Emerg Drugs*. 2014, 4:1-11
13. Padhi D, Jang G, Stouch B, Fang L, Posvar E. Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody *J Bone Miner Res*. 2011, 26:19-26



Terapia della sarcopenia

Ligia J Dominguez, Mario Barbagallo

Unità di Geriatria, DIBIMIS, Università degli Studi di Palermo

Riassunto. La sarcopenia e la cachessia sono i disordini muscolari più comune negli adulti. La principale differenza tra le due condizioni è che, a livello istologico, la sarcopenia rappresenta una condizione età correlata che si accompagna a neurodegenerazione, mentre la cachessia è una malattia infiammatoria del muscolo, che è associata a perdita di tessuto adiposo e ad anoressia. È stato dimostrato che entrambe le condizioni, nonostante le differenze nella etiologia e fisiopatologia, possono rispondere positivamente a trattamenti che aumentano la massa e la forza muscolare. Il gold standard attuale della terapia della sarcopenia è l'esercizio fisico. Inoltre, alcuni farmaci sono disponibili o in fase di sviluppo per il trattamento della sarcopenia. Tra le molecole studiate ricordiamo il megestrolo acetato, gli agonisti della grelina, le molecole selettive dei recettori androgeni, gli antagonisti del recettore della activina, l'espindololo e gli inibitori veloci della troponina muscolare.

Parole chiave: sarcopenia, cachessia, farmaci

Abstract. Sarcopenia and cachexia are the most common muscle disorders in adults. The main difference between these conditions is that histologically sarcopenia is an age-related condition linked to neurodegeneration, while cachexia is an inflammatory muscle disease, associated with loss of adipose tissue and anorexia. Despite the clear differences in their pathophysiology, it has been shown in some studies that both conditions may respond to drugs that increase muscle mass and strength. The current gold standard therapy of sarcopenia is physical exercise. In addition, there are currently some available or under development drugs, which are candidate treatments for sarcopenia. These molecules include megestrol acetate, ghrelin agonists, selective androgen receptor molecules, activin receptor antagonists, espendolol, and fast inhibitors of muscle troponin.

Keywords: sarcopenia, cachexia, drugs

Negli adulti, le due malattie associate a deperimento muscolare più comuni sono la sarcopenia e la cachessia^[1,2]. Le due condizioni sono le principali cause di fragilità nelle persone anziane³. La sarcopenia è definita come una perdita di funzione muscolare, misurabile dalla riduzione della velocità del cammino associata a una perdita di massa muscolare^[3,4]. L'utilità clinica di questa definizione è stata confermata da un recente lavoro che ha confrontato i criteri diagnostici dell'International 'Working Group on Sarcopenia' (IWGS) e della 'European Working Group on Sarcopenia in Older People' (EWGSOP)^[5]. La principale differenza tra la sarcopenia e la cachessia è che, a livello istologico, la sarcopenia rappresenta una condizione età correlata che si accompagna a neurodegenerazione, insieme ad una serie di

altri fattori concomitanti^[6]. La cachessia, invece, è una malattia infiammatoria del muscolo, che è associata a una perdita di tessuto adiposo e a l'anoressia^[7]. Alcuni studi hanno mostrato che entrambe le condizioni, nonostante le fondamentali differenze nella etiologia e fisiopatologia, possono rispondere positivamente a trattamenti che aumentano la massa e la forza muscolare.

A d oggi, il trattamento gold standard per aumentare la funzione muscolare è l'esercizio fisico^[8,9]. A seguito di una frattura dell'anca, un allenamento intensivo con esercizi di resistenza progressivi ha dimostrato di ridurre la mortalità e la istituzionalizzazione^[10]. Una revisione sistematica ha valutato pazienti con carcinoma polmonare, e ha mostrato che l'esercizio fisico moderato è in grado di aumentare

significativamente la distanza e la velocità del cammino^[11]. In pazienti cachettici, l'esercizio fisico è in grado di ridurre l'infiammazione, diminuire le specie reattive dell'ossigeno, aumentare la sintesi proteica e ridurre il catabolismo proteico^[12]. In pazienti con sarcopenia, i principali effetti dell'esercizio sono legati al miglioramento del metabolismo proteico, ma vi è evidenza di una azione diretta sul miglioramento della funzione del motoneurone^[13]. L'esercizio fisico stimola anche le cellule staminali non-satellite nel muscolo scheletrico che rilasciano fattori di crescita con conseguente stimolo alla proliferazione e differenziazione delle cellule muscolari satellite^[14].

Vi è una crescente evidenza degli effetti benefici della supplementazione proteica tramite la loro azione di stimolo sulla sintesi proteica muscolare. Tale effetto sembra potere essere potenziato sinergicamente quando si combina con l'esercizio fisico^[15]. Il consenso PROTAGE ha suggerito la necessità di un supplemento di almeno 1-1,5 g/kg di proteine di alta qualità (aminoacidi essenziali bilanciati, arricchiti di leucina) per ripristinare il muscolo nelle persone con sarcopenia^[16]. La collaborazione Cochrane ha mostrato che in persone anziane malnutrite, la supplementazione calorico/proteica è in grado di produrre un aumento di peso e una riduzione della mortalità^[17]. Il trial INTERCOM ha mostrato che anche nella malattia polmonare ostruttiva cronica 24 mesi di intervento nutrizionale, insieme con l'esercizio fisico, sono in grado di migliorare la forza muscolare e la distanza della prova del cammino dei 6 minuti e anche di diminuire i ricoveri ospedalieri^[18]. Anche in pazienti con insufficienza cardiaca, la supplementazione calorico-proteica ha dimostrato di poter migliorare il peso corporeo e la qualità della vita^[19]. Uno studio ha anche mostrato che il supporto nutrizionale in persone anziane malnutrite dopo una degenza ospedaliera può migliorare la capacità funzionale^[20].

Negli ultimi anni sono stati proposti e studiate nuove opzioni terapeutiche farmacologiche per la sarcopenia e la cachessia. Il megestrolo acetato è un agente con attività mista progestinico/testosterone/corticosteroide, che aumenta l'assunzione di cibo e il peso corporeo (prevalentemente grasso) nei pazienti oncologici e con l'AIDS^[21] e nelle persone anziane^[22]. Uno studio ha riportato che la terapia combinata di megestrolo acetato e talidomide era in grado di aumentare il peso corporeo, di migliorare la qualità della vita, e di aumentare la forza

muscolare^[23]. Il megestrolo è poco assorbito se assunto senza cibo, e questo può essere superato usando una forma di nanocristalli^[24].

Alcuni farmaci cannabinoidi hanno dimostrato un minore aumento dell'assunzione di cibo e del peso corporeo in confronto con il megestrolo^[25]. Non ci sono dati disponibili sugli effetti sull'appetito e aumento di peso dei cannabinoidi in spray sulla mucosa orale^[26]. I cannabinoidi possono essere ottimi farmaci per le cure palliative terminali, tuttavia, il loro potenziale come farmaci oressigeni è poco probabile^[27].

Il testosterone è stato a lungo utilizzato per migliorare la massa e la forza muscolare, e in misura minore l'autosufficienza, nelle persone anziane con sarcopenia^[28]. È stato dimostrato che il testosterone può migliorare la distanza percorsa con il cammino anche in persone con insufficienza cardiaca^[29]. In combinazione con un supplemento calorico, il testosterone diminuisce notevolmente il numero di ricoveri di persone anziane e fragili, istituzionalizzate e non autosufficienti^[30]. La presenza di numerosi effetti collaterali associati alla terapia con testosterone, e la paura del loro uso ad essi collegata, ha portato allo sviluppo di molecole selettive dei recettori degli androgeni (SARMs), che avrebbero solamente gli effetti positivi degli androgeni, senza avere quelli negativi. Una di queste molecole, l'enobosarm, ha dimostrato di migliorare la massa corporea magra e la capacità di salire le scale in persone anziane, uomini e donne^[30,31]. Nei pazienti oncologici la terapia con enobosarm è stata associata ad un aumento della massa magra^[32]. Uno studio recente ha mostrato che la terapia con enobosarm era associata ad un miglioramento della capacità di salire le scale in pazienti oncologici sottoposti a chemioterapia^[33], suggerendo che nei pazienti affetti da tumore che hanno mantenuto la massa corporea magra, la terapia con enobosarm è stata associata ad un miglioramento nella sopravvivenza.

Tra le molecole con proprietà oressigene più studiate negli ultimi anni, dobbiamo sicuramente includere la grelina. La grelina è prodotta nel fondo dello stomaco e migliora l'assunzione di cibo, stimola la secrezione dell'ormone della crescita e l'aumento di massa muscolare. Il suo effetto sulla alimentazione viene attuato attraverso il rafforzamento della sintesi di ossido nitrico^[34]. È stato dimostrato che la grelina aumenta l'assunzione di cibo e arresta la perdita di massa muscolare nei pazienti oncologici^[35]. Ha effetti positivi analoghi nei pazienti sottoposti a esofagectomia^[36]. Altri studi hanno mostrato che la somministrazione

dell'agonista della grelina capromelin, è stata associata ad un aumento della massa magra e ad un miglioramento del cammino e della capacità di salire le scale per oltre 12 mesi in persone anziane sarcopeniche^[37]. Un potente mimetico segretagogo dell'ormone della crescita, il MK-0677, che agisce attraverso il recettore di grelina, si è dimostrato in grado di migliorare la capacità di salire le scale e di diminuire le cadute in uno studio di 24 settimane in pazienti con pregressa frattura dell'anca^[38]. Tuttavia, è stato segnalato un'aumento della insufficienza cardiaca nel gruppo trattato. Sono stati recentemente presentati i risultati degli studi di fase II dell'agonista di grelina anamorelin^[39]. La conclusione generale di questi studi è che si è verificato un miglioramento del peso corporeo, una tendenza al miglioramento della forza, un aumento dell'appetito e un miglioramento della qualità della vita; sono, inoltre, diminuiti i marcatori di infiammazione (proteina C-reattiva, interleuchina-6 e fattore di necrosi tumorale). Un altro nuovo immunomodulatore oressigenico, l'OHR118, ha recentemente mostrato effetti positivi sull'appetito e sulla stabilizzazione del peso in uno studio non controllato con placebo^[40].

Il recettore dell'activina svolge un importante ruolo attraverso il quale la miostatina inibisce la crescita muscolare^[41]. Su questa base sono stati sviluppati diversi anticorpi anti-miostatina che attualmente non hanno dimostrato di avere un effetto significativo sul potenziamento muscolare nell'uomo^[42]. Studi preliminari con recettori "falsi" dell'activina II hanno mostrato un aumento della massa magra e della densità minerale ossea^[42,43]. Purtroppo, l'effetto collaterale maggiore, le emorragie, associate a questo agente sembra limitare la sua utilità.

Il bimagrumab è un anticorpo contro il recettore dell'activina II, utilizzato, nella miosite da corpi d'inclusione, una malattia autoimmune rara in cui si rivelano corpi di inclusione di amiloidi nelle persone affette, generalmente sopra i 50 anni di età^[44]. Uno studio preliminare ha suggerito che la somministrazione di questo anticorpo è stato associato ad un aumento della massa magra corporea, della forza del quadrupite, e della performance fisica in persone con miosite a corpi d'inclusi sporadica^[44].

Due classi di farmaci cardiologici hanno dimostrato effetti sulla funzione muscolare. L'uso di perindopril, un inibitore dell'enzima di conversione della angiotensina, è stato associato ad un miglioramento della distanza percorsa camminando in persone anziane e in pazienti

con insufficienza cardiaca^[45]. Il perindopril è stato utilizzato nello studio HYVET, in soggetti ipertesi anziani, ed in tale studio è stata riscontrata una diminuzione della incidenza di frattura dell'anca, nonostante il perindopril fosse stato utilizzato in combinazione con un diuretico^[46]. L'espindololo è un antagonista non-specifico dei recettori adrenergici β_1/β_2 che ha dimostrato di migliorare la massa magra nei ratti^[47]. In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase II in pazienti con carcinoma polmonare o con carcinoma di colon-retto, l'espindololo ha invertito la perdita di peso corporeo osservato nel gruppo placebo e ha mantenuto la massa magra e la massa grassa^[48]. La terapia con espindololo è stata, inoltre, associata ad un aumento della forza. È stata osservata anche una tendenza ad un miglioramento funzionale. Una nuova classe di farmaci potenzialmente utili nel trattamento della sarcopenia sono gli attivatori veloci della troponina del muscolo scheletrico (tirasemtiv e CK-2127107). Questi farmaci amplificano la risposta all'input del motoneurone, aumentano la potenza muscolare e migliorano l'affaticamento muscolare. I dati preliminari hanno suggerito che tirasemtiv può migliorare la funzionalità muscolare in persone con sclerosi laterale amiotrofica (SLA)^[49]. Uno studio di fase III nella SLA è attualmente in corso. La assenza di gravi effetti collaterali finora segnalati negli studi di Fase I per CK-2127107, suggeriscono che la molecola sembra essere sicura.

Altri studi hanno cercato di ottenere un miglioramento della funzione muscolare attraverso un potenziamento della funzione mitocondriale mediante l'aumento del NAD (nicotinammide adenina dinucleotido)^[50] o della funzione C1SD2 della membrana mitocondriale esterna^[51]. Un nuovo peptide indirizzato al mitocondrio, il bendavia, si è dimostrato in grado di ripristinare le fibre di muscolo scheletrico in cani con insufficienza cardiaca^[52]. Negli ultimi anni si è verificato un notevole aumento delle conoscenze e delle pubblicazioni per quanto riguarda il trattamento delle malattie associate a perdita muscolare e, recentemente, è stata proposta una nuova classificazione di questi disordini^[53]. La sarcopenia, la cachessia e la miopenia sono condizioni in costante aumento dovuto all'invecchiamento della popolazione, periodo della vita in cui si verificano più frequentemente. Per tale motivo, lo sviluppo di approcci non farmacologici e farmacologici in questo campo è destinato a crescere nel prossimo futuro.

BIBLIOGRAFIA

1. Farkas J., von Haehling S., Kalantar-Zadeh K., Morley J.E., Anker S.D., Lainscak M. Cachexia as a major public health problem: frequent, costly, and deadly. *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle* 2013, 4:173-178
2. Morley J.E., Malmstrom T.K. Frailty, sarcopenia, and hormones. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am* 2013, 42:391-405
3. Morley J.E., von Haehling S., Anker S.D., Vellas B. From sarcopenia to frailty: a road less traveled. *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle* 2014, 5:5-8
4. Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M., et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age. Ageing* 2010, 39:412-423
5. Lee W.J., Liu L.K., Peng L.N., Lin M.H., Chen L.K. Comparisons of sarcopenia defined by IWGS and EWGSOP criteria among older people: results from the I-Lan longitudinal aging study. *J. Am. Med. Dir. Assoc* 2013, 14:521-527
6. Morley J.E. Weight loss in older persons: new therapeutic approaches. *Curr. Pharm. Des* 2007, 13:3637-3647
7. Argiles J.M., Anker S.D., Evans W.J., et al. Consensus on cachexia definitions. *J. Am. Med. Dir. Assoc* 2010, 11:229-230
8. Argiles J.M., Busquets S., Lopez-Soriano F.J., Costelli P., Penna F. Are there any benefits of exercise training in cancer cachexia? *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle* 2012, 3:73-76
9. Cadore E.L., Izquierdo M. New strategies for the concurrent strength-, power-, and endurance-training prescription in elderly individuals. *J. Am. Med. Dir. Assoc* 2013, 14:623-624
10. Singh N.A., Quine S., Clemson L.M., et al. Effects of high-intensity progressive resistance training and targeted multidisciplinary treatment of frailty on mortality and nursing home admissions after hip fracture: a randomized controlled trial. *J. Am. Med. Dir. Assoc* 2012, 13:24-30
11. Cavalheri V., Tahirah F., Nonoyama M., Jenkins S., Hill K. Exercise training for people following lung resection for non-small cell lung cancer - a Cochrane systematic review. *Cancer. Treat. Rev* 2014, 40:585-594
12. Gould D.W., Lahart I., Carmichael A.R., Koutedakis Y., Metsios G.S. Cancer cachexia prevention via physical exercise: molecular mechanisms. *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle* 2013, 4:111-124
13. Fragala M.S., Jajtner A.R., Beyer K.S., et al. Biomarkers of muscle quality: N-terminal propeptide of type III procollagen and C-terminal agrin fragment responses to resistance exercise training in older adults. *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle* 2014, 5:139-148
14. Boppart M.D., De Lisio M., Zou K., Huntsman H.D. Defining a role for non-satellite stem cells in the regulation of muscle repair following exercise. *Front. Physiol* 2013, 4:310
15. Tieland M., van de Rest O., Dirks M.L., et al. Protein supplementation improves physical performance in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J. Am. Med. Dir. Assoc* 2012, 13:720-726
16. Bauer J., Biolo G., Cederholm T., et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J. Am. Med. Dir. Assoc* 2013, 14:542-559
17. Milne A.C., Potter J., Vivanti A., Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane. Database. Syst. Rev* 2009, 2:CD003288
18. Van Wetering C.R., Hoogendoorn M., Broekhuizen R., et al. Efficacy and costs of nutritional rehabilitation in muscle-wasted patients with chronic obstructive pulmonary disease in a community-based setting: a prespecified subgroup analysis of the INTERCOM trial. *J. Am. Med. Dir. Assoc* 2010, 11:179-187
19. Rozentryt P., von Haehling S., Lainscak M., et al. The effects of a high-caloric protein-rich oral nutritional supplement in patients with chronic heart failure and cachexia on quality of life, body composition, and inflammation markers: a randomized, double-blind pilot study. *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle* 2010, 1:35-42
20. Neelemaat F., Bosmans J.E., Thijs A., Seidell J.C., van Bokhorst-de van der Schueren M.A. Post-discharge nutritional support in malnourished elderly individuals improves functional limitations. *J. Am. Med. Dir. Assoc* 2011, 12:295-301
21. Ruiz Garcia V., Lopez-Briz E., Carbonell Sanchis R., Gonzalez Perales J.L., Bort-Marti S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane. Database. Syst. Rev* 2013, 3:CD004310
22. Karcic E., Philpot C., Morley J.E. Treating malnutrition with megestrol acetate: literature review and review of our experience. *J. Nutr. Health. Aging* 2002, 6:191-200
23. Wen H.S., Li X., Cao Y.Z., et al. Clinical studies on the treatment of cancer cachexia with megestrol acetate plus thalidomide. *Chemotherapy* 2012, 58:461-467
24. Yeh S.S., Schuster M.W. Megestrol acetate in cachexia and anorexia. *Int. J. Nanomedicine* 2006, 1:411-416
25. Jatoi A., Windschitl H.E., Loprinzi C.L., et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study. *J. Clin. Oncol* 2002, 20:567-573
26. Schoedel K.A., Harrison S.J. Subjective and physiological effects of oromucosal sprays containing cannabinoids (nabiximols): potentials and limitations for psychosocial research. *Curr. Pharm. Des* 2012, 18:5008-5014
27. Morley J.E. End-of-life care in the nursing home. *J. Am. Med. Dir. Assoc* 2011, 12:77-83
28. Srinivas-Shankar U., Roberts S.A., Connolly M.J., et al. Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2010, 95:639-650
29. Caminiti G., Volterrani M., Iellamo F., et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J. Am. Coll. Cardiol* 2009, 54:919-927
30. Chapman I.M., Visvanathan R., Hammond A.J., et al. Effect of testosterone and a nutritional supplement, alone and in combination, on hospital admissions in undernourished older men and women. *Am. J. Clin. Nutr* 2009, 89:880-889
31. Dalton J.T., Barnette K.G., Bohl C.E., et al. The selective androgen receptor modulator GTx-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women: results of a double-blind, placebo-controlled phase II trial. *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle* 2011, 2:153-161

32. Dobs A.S., Boccia R.V., Croot C.C., et al. Effects of enobosarm on muscle wasting and physical function in patients with cancer: a double-blind, randomised controlled phase 2 trial. *Lancet. Oncol* 2013, 14:335-345
33. Dalton J.T., Taylor R.P., Mohler M.L., Steiner M.S. Selective androgen receptor modulators for the prevention and treatment of muscle wasting associated with cancer. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* 2013, 7:345-351
34. Morley J.E., Farr S.A. Cachexia and neuropeptide Y. *Nutrition* 2008, 24:815-819
35. Argiles J.M., Stemmler B. The potential of ghrelin in the treatment of cancer cachexia. *Expert. Opin. Biol. Ther* 2013, 13:67-76
36. Miyazaki T., Tanaka N., Hirai H., et al. Ghrelin level and body weight loss after esophagectomy for esophageal cancer. *J. Surg. Res* 2012, 176:74-78
37. White H.K., Petrie C.D., Landschulz W., et al. Effects of an oral growth hormone secretagogue in older adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 2009, 94:1198-1206
38. Adunsky A., Chandler J., Heyden N., et al. MK-0677 (ibutamoren mesylate) for the treatment of patients recovering from hip fracture: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase IIb study. *Arch. Gerontol. Geriatr* 2011, 53:183-189
39. Ebner N., Steinbeck L., Doehner W., Anker S.D., von Haehling S. Highlights from the 7th Cachexia Conference: muscle wasting pathophysiological detection and novel treatment strategies. *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle* 2014, 5:27-34
40. Chasen M., Hirschman S.Z., Bhargava R. Phase II study of the novel peptide-nucleic acid OHR118 in the management of cancer-related anorexia/cachexia. *J. Am. Med. Dir. Assoc* 2011, 12:62-67
41. Elkina Y., von Haehling S., Anker S.D., Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle* 2011, 2:143-151
42. Morley J.E. Developing novel therapeutic approaches to frailty. *Curr. Pharm. Des* 2009, 15:3384-3395
43. Attie K.M., Borgstein N.G., Yang Y., et al. A single ascending-dose study of muscle regulator ACE-031 in healthy volunteers. *Muscle. Nerve* 2013, 47:416-423
44. Machado P., Brady S., Hanna M.G. Update in inclusion body myositis. *Curr. Opin. Rheumatol* 2013, 25:763-771
45. Sumukadas D., Witham M.D., Struthers A.D., McMurdo M.E. Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment: a randomized controlled trial. *C.m.a.j* 2007, 177:867-874
46. Peters R., Beckett N., Burch L., et al. The effect of treatment based on a diuretic (indapamide) +/- ACE inhibitor (perindopril) on fractures in the Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET). *Age. Ageing* 2010, 39:609-616
47. Stewart Coats A.J., Srinivasan V., Surendran J., et al. The ACT-ONE trial, a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of the anabolic/catabolic transforming agent, MT-102 in subjects with cachexia related to stage III and IV non-small cell lung cancer and colorectal cancer: study design. *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle* 2011, 2:201-207
48. Coats A.J. Novel beta blockers. Abstracts, 7th Cachexia Conference. Kobe 2013, p.51.
49. Malik F. Fast skeletal muscle troponin activators and their application to disease-preclinical characterization. Abstracts, 7th Cachexia Conference. Kobe, 2013, p.50.
50. Gomes A.P., Price N.L., Ling A.J., et al. Declining NAD(+) induces a pseudohypoxic state disrupting nuclear-mitochondrial communication during aging. *Cell* 2013, 155:1624-1638
51. Chen Y.F., Wu C.Y., Kirby R., Kao C.H., Tsai T.F. A role for the C1SD2 gene in lifespan control and human disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 2010, 1201:58-64
52. Sabbah M.N. Long-term therapy with Bendavia (MTP-131), a novel mitochondria-targeting peptide, normalizes skeletal muscle fiber type composition in dogs with chronic heart failure. Abstracts, 7th Cachexia Conference. Kobe, 2013, p.54.
53. Anker S.D., Coats A.J., Morley J.E., et al. Muscle wasting disease: a proposal for a new disease classification. *J. Cachexia. Sarcopenia. Muscle* 2014, 5:1-3



Prevenzione delle cadute nel grande anziano

Oriano Mercante¹, Cristina Gagliardi², Patrizia Giacchetti¹, Antonio Cherubini³

¹UOC Medicina Riabilitativa INRCA POR Ancona, ²Polo Scientifico Tecnologico INRCA,

³UOC Geriatria e Accettazione Geriatrica d'Urgenza INRCA POR Ancona

Riassunto. Il rischio di caduta risulta correlato all'età, raggiungendo il culmine fra gli 80 e i 90 anni ed aumentando esponenzialmente tra gli anziani fragili, esposti a pluripatologie croniche e disabilità. Le conseguenze delle cadute possono essere molto pesanti: costituiscono la quinta causa di morte negli ultrasessantacinquenni, inoltre la mortalità sale drammaticamente nelle classi di età più avanzate, triplicandosi ogni dieci anni dopo i 65 anni. La prevenzione delle cadute risulta pertanto essenziale. A questo proposito, le linee guida sulla prevenzione delle cadute negli anziani hanno lo scopo di presentare le prove scientifiche attualmente disponibili sui fattori di rischio di caduta negli anziani e sugli interventi efficaci per individuare i soggetti a rischio di caduta. Un particolare dibattito è attualmente in corso circa i mezzi fisici di contenzione; al fine di ridurre l'utilizzo della contenzione nel paziente anziano, si raccomandano piani personalizzati di cura e strategie mirate di prevenzione ed intervento.

Parole chiave: grande anziano, rischio di caduta, interventi e strategie di prevenzione

Abstract. The risk of falling is age correlated, reaching a peak between 80 and 90 years, increasing exponentially among the frail elderly exposed to chronic disability. The consequences of falls can be very heavy: they are the fifth cause of death in those over 65, the mortality also rises dramatically in the older age group, tripling every decade after the age of 65 years. The prevention of falls is therefore very important. At this regard, the guidelines on the prevention of falls in the elderly are aimed at presenting the current scientific evidence on the risk factors of falling in the elderly and the effectiveness of interventions to identify those at risk of falling. A particular debate is ongoing about the physical means of restraint; in order to reduce the use of restraints in the elderly, individualized plans of care and strategies for prevention and intervention are recommended.

Keywords: very old, risk of falling, intervention and prevention strategies

INTRODUZIONE

Come è noto, la frequenza e la gravità delle conseguenze delle cadute negli anziani, quali ad esempio il ricorso all'istituzionalizzazione associato ai suoi esiti, l'elevata probabilità di causare o aggravare disabilità e l'elevata mortalità hanno reso questo fenomeno una priorità del sistema sanitario. La caduta può essere definita come un improvviso, non intenzionale ed inaspettato spostamento verso il basso dalla posizione ortostatica, assisa o clinostatica: questa definizione viene ad includere anche soggetti caduti dalla sedia, dalla carrozzina, dal letto, quelli rinvenuti sdraiati sul pavimento e le cadute avvenute nonostante gli ausili e le misure contenitive. Per quanto riguarda la frequenza delle cadute negli anziani, il rischio di caduta risulta correlato

all'età, raggiungendo il culmine fra gli 80 e i 90 anni, aumentando esponenzialmente tra gli anziani fragili, esposti a pluripatologie croniche e disabilità. Ogni anno, circa **1/3 degli anziani** è vittima di cadute e fra questi circa la metà risulta essere caduto **più di una volta**. La percentuale sale nelle case di cura, raggiungendo il 50% degli ospiti. La maggiore causa di cadute sono gli eventi accidentali (il 35-40%), seguiti da a equilibrio precario e debolezza per circa il 20% dei casi, infine confusione, disturbi visivi, ipotensione per la restante parte. L'Organizzazione mondiale della sanità definisce l'incidente come un <evento indipendente dalla volontà umana, improvviso, indesiderato e imprevisto provocato da una forza estranea che si manifesta con un danno fisico e/o mentale per il quale è richiesta l'assistenza medica

presso il Dipartimento di emergenza o un altro dipartimento di una struttura ospedaliera^[1]. In seguito all'evento, una minima parte degli anziani che cade va incontro a fratture e lussazioni lievi (5-15%); 1/4 necessita di assistenza e la restante parte subisce limitazioni funzionali. La frattura di femore rappresenta il 58% di tutte le fratture ossee post-traumatiche, (seguono quelle del polso 17% e quelle dell'omero 6%), e risulta essere la più grave complicanza non tanto per i rischi legati all'intervento chirurgico quanto per la conseguente riduzione della mobilità che accelera la perdita di autonomia funzionale fino all'immobilizzazione, per l'aumentata necessità di ricovero in strutture sanitarie e residenziali, per il peggioramento della qualità di vita e per l'elevato tasso di mortalità. Studi epidemiologici condotti su anziani con anamnesi di caduta hanno evidenziato che il 25% di quelli con frattura di femore decede entro l'anno dall'evento precipitante, il 25% non riguadagna il precedente livello di autonomia funzionale e circa il 30% diventa completamente non autosufficiente, di questi ultimi i 2/3 vengono istituzionalizzati^[1].

QUANTO SI CADE NELLE STRUTTURE PER ANZIANI?

Circa il 40% delle persone ricoverate in RSA cade almeno una volta all'anno e molti cadono più di una volta. Molti dei soggetti ricoverati in RSA hanno già una storia di caduta e/o danni relativi alle cadute prima dell'ammissione spesso che risulta dall'anamnesi di ingresso. I soggetti che cadono sono a rischio di future cadute^[2]. Mediamente Le cadute in un anno per posto letto ammontano a una media di 1.5 (range 0.2-3.6)^[3]. Il tasso di caduta in ospedale e nelle nursing homes in UK è stimato intorno allo 0,7-1,7% mentre il tasso di caduta in ospedale e nelle nursing homes in USA intorno allo 1,8-3,8%^[4].

FATTORI DI RISCHIO DELLE CADUTE

Secondo i dati dell'ISTAT il 70% delle cadute avviene in casa. Dentro la casa gli ambienti più a rischio sono la cucina il bagno, la camera da letto e le scale interne ed esterne^[5]. Per quanto riguarda l'ospedale, uno studio effettuato dall'Ospedale S. Orsola Malpighi si stima che le cadute accidentali si verifichino nel 55 dei casi nei reparti selezionati per lo studio e nell'1% del totale dei Reparti del presidio ospedaliero^[6]. In Regione Lombardia il dato valutato su tutte le strutture ospedaliere al 2004 è risultato del 4%^[7]. Infine, circa il 40% delle persone ricoverate in RSA cade almeno una volta all'anno e molti cadono più di una volta. Molti dei soggetti ricoverati in RSA hanno già una storia di caduta e/o danni relativi alle cadute prima dell'ammissione spesso che risulta dall'anamnesi di ingresso^[2]. Le cadute in un anno per posto letto ammontano a una media di 1.5 (range 0.2-3.6)^[3]. Per quanto riguarda i fattori di rischio delle cadute, la letteratura ha evidenziato che essi possono essere intrinseci, ossia di tipo biologico, quali patologie dell'età avanzata come ictus, Parkinson, neuropatie, miopatie, deterioramento cognitivo e demenze, patologie del piede e della vista, disturbi dell'equilibrio, patologie cardiache, polifarmacoterapie; oppure fattori di rischio di tipo ambientale quali scalini, scarsa illuminazione, carenza di dispositivi di sostegno, calzature non adeguate. Storia di precedenti cadute e paura di cadere inoltre aumentano in maniera esponenziale il rischio (tab.1). Oltre al possibile danno biologico, le cadute infatti, possono causare effetti psicologici e comportamentali molto invalidanti che dalla semplice paura di ulteriori incidenti possono sfociare nella "sindrome ansiosa post-caduta". Questa sindrome, definita da alcuni "della paura di cadere", induce il soggetto ad autolimitarsi nelle attività della vita quotidiana, a ridurre la propria mobilità e, tramite l'isolamento domiciliare e la riduzione dei rapporti sociali, può portare alla comparsa di depressione.

Tab.1 Fattori di rischio

INTRINSECI	IN CASA	FUORI CASA
Alterazioni posturali, instabilità posturale	Ostacoli della casa	Marciapiedi accidentati/con fessure
Alterazione della marcia	Disordine della casa	Scale senza corrimano
Difficoltà nei cambi posturali	Superfici irregolari/scivolose	Cattiva illuminazione
Apatia, decadimento cognitivo	Cattiva illuminazione	Presenza di ostacoli non segnalati
Ipotensione ortostatica	Calzature non adeguate	Neve o ghiaccio
Terapia farmacologica		Scale mobili
Paura di cadere		

Numerose sono le conseguenze cui può andare incontro l'anziano che cade. Le cadute costituiscono negli USA la quinta causa di morte negli ultrasessantacinquenni, precedendo le infezioni polmonari ed il diabete mellito^[8]. La mortalità sale drammaticamente nelle classi di età più avanzate, triplicandosi dopo i 65 anni ogni 10 anni^[9].

Le conseguenze possono essere suddivise in immediate, dalle più gravi come il decesso, i traumi cranici, le fratture, le lesioni di organi interni, la riduzione della mobilità fino alla completa immobilità, a quelle minori, quali le lesioni dei tessuti molli; tardive, rappresentate dalla paura di cadere, talvolta associata ad una vera e propria depressione reattiva alla immobilità in rapporto alla perdita dell'autostima e di fiducia nei propri mezzi ed al timore di nuovi episodi di caduta con conseguente riduzione degli spostamenti^[10], isolamento sociale e declino psicofisico^[11]. Il tempo trascorso a terra dall'anziano prima di essere soccorso è direttamente correlato al rischio di non riacquistare la piena indipendenza funzionale ed alla mortalità^[12].

PAURA DI CADERE

La paura di cadere nell'anziano è uno stato psicologico assai frequente che interessa, non solo chi è caduto, ma molto spesso anche chi non è mai caduto. La sua prevalenza è stata stimata dal 29% al 92% tra chi è caduto almeno una volta, fino al 65% dei soggetti che non sono caduti^[13], interessa in maggiore misura le donne ed aumenta con l'età^[14]. Si tratta di una condizione invalidante in quanto determina ansia, insicurezza e autolimitazione nello svolgimento delle attività della vita quotidiana e quindi, declino funzionale. Ha inoltre un grosso impatto sulla qualità della vita in quanto diminuisce le relazioni sociali, aumenta il rischio di andare incontro a future cadute, è correlata con un maggiore numero di istituzionalizzazioni^[15]. Per la sua individuazione sono stati elaborati diversi strumenti di screening: alcuni autori hanno proposto la domanda diretta: "In generale, ha paura di cadere?"^[16], altri hanno validato veri e propri questionari quali la Falls Efficacy Scale - FES (17), la Falls Efficacy Scale International - FES-I, e la Short FES I^[16]. La FES I è la versione europea della FES, validata in Germania, Olanda e Inghilterra dal gruppo "Prevention of falls Network Europe"^[17] e tradotta in francese, norvegese, spagnolo e greco. Attualmente è stato completato lo studio di validazione in lingua italiana della FES-I e della Short FES-I^[18].

Linee guida sulla prevenzione delle cadute

Le linee guida sulla prevenzione delle cadute da incidente domestico negli anziani hanno lo scopo di presentare le prove scientifiche attualmente disponibili sui fattori di rischio di caduta negli anziani e sugli interventi efficaci per individuare i soggetti a rischio di caduta.

RACCOMANDAZIONI SULLA PAURA DI CADERE

Il medico curante deve chiedere all'anziano se ha paura di cadere: qualora questi dichiarasse di averne, potrebbero essere opportuni sia un approfondimento delle ragioni che portano a questa paura sia un supporto psicologico. Valutare le caratteristiche psicometriche dei soggetti anziani utilizzando i metodi disponibili al fine di misurare la paura di cadere nei soggetti. Si può ritenere che la "Tinetti Balance" sia il migliore strumento per misurare la paura di cadere.

RACCOMANDAZIONI SUGLI STRUMENTI EFFICACI PER INDIVIDUARE FATTORI MODIFICABILI DI RISCHIO DI CADUTA

Utilizzare tutti gli strumenti possibili per individuare, quantificare, correggere o stabilizzare tutte quelle condizioni croniche che colpiscono il soggetto anziano limitandone l'autonomia e la qualità di vita. Il medico curante dovrebbe osservare la capacità di un paziente di stare eretto, di girarsi e di sedere, di camminare agevolmente. Qualora si verificassero problemi, l'anziano dovrebbe essere invitato a recarsi presso uno specialista.

I test ideali per valutare il rischio di caduta devono essere di semplice esecuzione, di breve durata, ripetibili per consentire il follow-up. Risultano avere queste caratteristiche la Short Physical Performance Battery, la Berg Balance Scale (BBS) per la valutazione dell'equilibrio, il Timed Up and Go (TUG) per la valutazione della mobilità e la Tinetti Balance (equilibrio/mobilità). Ai test sull'equilibrio/mobilità possono essere affiancati i test sulla qualità di vita (QoL) come Short Form-12 (SF12).

RACCOMANDAZIONI SUGLI INTERVENTI SICURI E STRATEGIE PER PREVENIRE IL RISCHIO DI CADUTA

Un approccio multidisciplinare, multidimensionale alla gestione di soggetti anziani vittime di cadute traumatiche che sono stati trattati in ambito di assistenza di base o di assistenza in fase acuta è stato descritto come pacchetto di intervento efficace in due studi. Importanti componenti del trattamento devono essere la valutazione della salute generale del paziente,

interventi sui fattori di rischio e un dettagliato piano di dimissione. Il primo obiettivo da porsi nella presa in carico della persona anziana è un'accurata valutazione clinica. L'attenzione dovrebbe essere rivolta a identificare e possibilmente a trattare le patologie o le condizioni che potrebbero favorire l'insorgenza di cadute. Sottoporre a valutazione multifattoriale dei rischi i soggetti anziani che si presentano all'attenzione medica a causa di una caduta o riferiscono cadute ricorrenti nell'anno trascorso oppure presentano anomalie di deambulazione e/o di equilibrio. La valutazione dovrebbe essere eseguita da un professionista sanitario o da più professionisti che abbiano capacità specifiche ed esperienza nell'ambito delle cadute. Questa valutazione dovrebbe essere parte di un intervento individualizzato e multidimensionale che comprenda:

- identificazione di una storia di cadute;
- valutazione della deambulazione, dell'equilibrio e dell'eventuale debolezza muscolare;
- valutazione del rischio osteoporotico;
- valutazione dell'abilità funzionale soggettivamente percepita dall'anziano e della paura correlata al cadere;
- valutazione delle alterazioni della vista;
- valutazione del deterioramento cognitivo ed esame neurologico;
- valutazione dei rischi domestici;
- esame cardiovascolare ed eventuale revisione del trattamento farmacologico.

Inoltre dovrebbero essere presi in considerazione, se presenti, artrite, diabete, demenza, disordini del sistema vestibolare e deficit cognitivi.

Sono raccomandati programmi d'intervento personalizzati tesi a migliorare la forza, la deambulazione e l'equilibrio.

STRATEGIE RIABILITATIVE

La prevenzione delle cadute consente di ottenere risultati vantaggiosi da diversi punti di vista, quali, oltre a ridurre le conseguenze invalidanti delle cadute, quello di stimolare il mantenimento del livello di autonomia e capacità funzionale dell'anziano, di conseguenza aumentare il livello di indipendenza e qualità della vita ed, infine ridurre i costi sanitari.

Le strategie riabilitative e preventive mirano a stimolare il controllo dell'equilibrio, a ottimizzare l'efficienza e la forza muscolare. E' richiesto l'allenamento della massima efficienza degli estensori dell'anca e del ginocchio, del controllo del tronco e dell'equilibrio.

VALUTAZIONE MULTIDIMENSIONALE GERIATRICA

Può essere definita un processo diagnostico interdisciplinare finalizzato alla quantificazione dei problemi medici, psicosociali, e della capacità funzionale dell'individuo anziano con l'intento di giungere ad un piano globale di terapia e follow-up a breve e lungo termine.

I soggetti anziani che si sottopongono a valutazione medica per caduta o riportano ricorrenti cadute nell'anno precedente o dimostrano difficoltà nell'andatura e nell'equilibrio dovrebbero essere valutati in modo multidimensionale. Questa valutazione dovrebbe essere fatta da professionisti della salute con appropriati strumenti ed esperienza, possibilmente in servizi specializzati sulle cadute.

AUSILI

Appropriatezza prescrittiva ed istruzione al corretto uso degli ausili:

- Bastoni con:
 - impugnatura ergonomica ad altezza adeguata;
 - puntali in gomma.
- Carrozine e cuscini di seduta adeguata e con freni adeguati.
- Deambulatori alti e bassi.

RACCOMANDAZIONI PER GLI OPERATORI

- mostrare alla persona l'esatta collocazione del bagno;
- pianificare possibilmente le minzioni e la defecazione nel corso della giornata, specie nei pazienti in trattamento con diuretici e/o lassativi;
- mostrare come si suona il campanello;
- quando il rischio è alto informare la persona e i familiari;
- istruire la persona a rischio alla chiamata del personale di reparto in caso di alzata.

MEZZI FISICI DI CONTENZIONE

I mezzi fisici di contenzione (sponde per il letto, cinture di contenimento pelvico, bretellaggi e pettorine, tavolini per carrozzine, lenzuola, reggibraccio per infusione) sono da applicare in situazioni ben identificate e secondo prescrizione medica (diagnosi, motivazione, programma riabilitativo, scelta del mezzo di contenzione, posologia, frequenza dei controlli infermieristici, segnalazione di effetti avversi) e (ove possibile) consenso informato. Si ritiene che i mezzi fisici di contenzione non riducano lo stato confusionale ma lo aumentino; non

riducono il numero di cadute ma ne accrescono i danni; la loro abolizione comporta una riduzione significativa dell'entità ma soprattutto dell'incidenza dei danni secondari^[19].

IL CONSENSO INFORMATO NELLA CONTENZIONE DEL PAZIENTE ANZIANO E I DIRITTI FONDAMENTALI DELLA PERSONA.

Attualmente è in atto un dibattito sull'opportunità dei mezzi di contenzione. L'art.13 della costituzione italiana è il punto di partenza di tutto il discorso attorno alla contenzione delle persone anziane. L'articolo afferma che: "La libertà personale è inviolabile. Non è ammessa forma alcuna di detenzione, di ispezione o perquisizione personale, né qualsiasi altra restrizione della libertà personale, se non per atto motivato dell'Autorità giudiziaria e nei soli casi e modi previsti dalla legge". In questi termini, pertanto, la contenzione verrebbe a costituire un atto sospensivo di un diritto fondamentale della persona, in quanto tale applicabile nei soli casi previsti dalla legge, e di competenza dell'Autorità giudiziaria. Si ritiene pertanto, da più fonti, che le figure sanitarie non siano competenti rispetto alla sospensione di un diritto fondamentale e conseguentemente alla prescrizione ed esecuzione di interventi di limitazione della libertà personale. Una malattia o una alterazione psichica o le problematiche della vecchiaia, legate alla cronicità ed alla solitudine, possono far sì che si vengano a creare le condizioni perché tale diritto alla libertà personale venga messo in discussione. In Italia si stima che nei settori psichiatrici e geriatrici il ricorso ai mezzi di contenzione abbia una percentuale variabile dal 20 al 50% dei casi^[20]. La prevenzione delle cadute e in generale la tutela della sicurezza si pone di norma alla base dell'utilizzo degli strumenti di contenzione, soprattutto in relazione allo stato mentale del paziente, e quindi la sua capacità di collaborare alla sua stessa sicurezza, oppure alla necessità di proteggere medicazioni, accessi vascolari, tubi di drenaggio ecc. Tuttavia recenti studi hanno sottolineato le conseguenze negative dell'immobilità forzata, che non sono solo di tipo diretto, quali lesioni da pressione, prolungamento dell'ospedalizzazione, fino all'aumento della mortalità, ma anche danni indiretti quali le conseguenze psicologiche sul caregiver, la ridotta qualità della vita sia del paziente che del caregiver e di tutti i familiari in genere. Infine non bisogna tralasciare, da un punto di vista economico, l'aumento dei costi sostenuti dal sistema sanitario^[21]. Per ridurre l'uso dei mezzi di contenzione è consigliata

l'informazione di tutti gli operatori sanitari sui rischi e i problemi associati all'uso di tale metodica^[22]. Le strutture sanitarie dovrebbero, a tal proposito, prendere in esame l'organizzazione aziendale e valutare l'opportunità di chiedere la consulenza di esperti per:

- effettuare specifici interventi di formazione;
- attivare una verifica accurata e sistematica dei soggetti sottoposti a contenzione per valutare se vi è la possibilità di rimuoverla;
- informare la famiglia e se possibile il soggetto in cura;
- intervenire sull'ambiente per ridurre il rischio di cadute (per esempio usando materassi concavi, sistemare ai bordi del letto una coperta arrotolata, sistemare dei tappeti morbidi ai piedi del letto);
- personalizzare la cura e l'assistenza al paziente.

Ciò che attualmente è in discussione è il modello organizzativo della struttura sanitaria che crea le condizioni stesse che rendono difficile la protezione del paziente e dei dispositivi che insistono su di lui. In particolare sono in discussione tutte le strutture "chiuse" ad es. le Terapie Intensive, che impediscono la presenza di familiari al fianco del paziente. Uno degli strumenti di innovazione nella limitazione dell'utilizzo degli strumenti di contenzione è il coinvolgimento della famiglia nell'ambito di un piano personalizzato di cura, dopo essere naturalmente intervenuti sul piano ambientale al fine di ridurre il rischio di cadute come suggerito dalla letteratura^[20,22]. Differentemente, nel caso in cui la contenzione debba essere considerata come l'unica soluzione possibile, essa sarà caratterizzata da valenza sanitario-assistenziale come stabilito dalla legge. Ne consegue che la contenzione, in quanto atto medico, necessiterà sempre di una prescrizione medica e preceduta dal consenso informato.

SERVIZIO DI PREVENZIONE CADUTE INRCA DEL PRESIDIO OSPEDALIERO DI RICERCA DI ANCONA

Nell'Ospedale INRCA di Ancona il servizio di prevenzione delle cadute nasce dall'esigenza di offrire un trattamento integrato di riconoscimento e riabilitazione dei pazienti a rischio di caduta o che hanno presentato almeno un episodio di caduta al fine di prevenire ulteriori episodi.

Tale servizio è fornito dall'UOC di Geriatria-Accettazione Geriatrica d'Urgenza con la collaborazione della UOC di Medicina Riabilitativa. Esso ha le caratteristiche riportate nella seguente tabella 2.

Tab.2 Caratteristiche del Servizio di Prevenzione Cadute INRCA Ancona

	Caratteristiche
Ubicazione	UOC GERIATRIA-ACCETTAZIONE GERIATRICA D'URGENZA
Gestione	UOC GERIATRIA-ACCETTAZIONE GERIATRICA D'URGENZA (Valutazione multidimensionale ed implementazione di interventi multifattoriali per la prevenzione delle cadute) UO MEDICINA RIABILITATIVA (implementazione di un programma validato di esercizio fisico per la prevenzione delle cadute)
Utenza	Anziani che si recano in AGU per un episodio di caduta, o che hanno presentato almeno un episodio di caduta nell'ultimo anno o che presentano un elevato rischio di caduta (es. andatura instabile)
Mandato	Garantire le migliori condizioni fisiche, psicologiche e sociali in modo che i pazienti con storia di caduta possano conservare o riprendere il proprio posto in società. Migliorare la qualità di vita della persona attraverso la riduzione delle disabilità riportate e lo sviluppo delle abilità residue.
Modalità di accesso	Visita da parte del medico specialista geriatra o fisiatra. In caso di possibilità a partecipare ad un programma di esercizio fisico il paziente sarà valutato anche dall'equipe formata dal medico specialista fisiatra e dal terapista della riabilitazione.
Tipologia dell'intervento	Visita, diagnosi, e proposte di cura
Regime assistenziale	Regime Ambulatoriale
Localizzazione	Ambulatorio dedicato ubicato presso l'U.O.C. Geriatria-Accettazione Geriatrica D'urgenza o di Medicina Riabilitativa del Presidio Ospedaliero di via Montagnola Palestra all'interno del POR di Ancona
Modalità dell'intervento assistenziale	Il paziente sarà valutato in maniera estensiva mediante: - anamnesi dettagliata sia delle patologie che dei farmaci, nonché sociale e ambientale; - esame obiettivo accurato; - valutazione laboratoristico-strumentale se necessaria (PTH, mineralometria ossea, Rx colonna o anche/bacino, ginocchia, TAC cerebrale); - valutazione funzionale mediante prove di performance quali la Short Physical Performance Battery, una batteria di tre test che valuta l'equilibrio, l'andatura, la forza misurando la capacità dell'individuo di mantenere la posizione eretta con i piedi paralleli ed uniti, in posizione di semi-tandem e di tandem, il tempo impiegato per percorrere 4 metri camminando ed il tempo impiegato per alzarsi e sedersi da una sedia per cinque volte consecutive. Ciascuna delle prove ha un punteggio compreso tra 0 e 4, per cui il punteggio totale varia da 0 a 12) ed il Time di Up and Go (un test che misura la velocità durante diverse manovre come alzarsi, camminare, girare e sedersi ed è un utile nell'identificare i pazienti a rischio di caduta); - valutazione della sarcopenia mediante l'hand grip e la Bioimpedenza; - CF Core disability-set (include Minimal Generic Set); - MMSE forma abbreviata se ritenuto opportuno dal clinico.
Metodologia dell'intervento	Progetto di intervento multifattoriale personalizzato elaborato dallo specialista geriatra. Nel caso in cui il paziente sia suscettibile di un programma di esercizio fisico e di un intervento di riduzione dei rischi ambientali verranno coinvolti nella progettazione e realizzazione dell'intervento lo specialista fisiatra ed il terapista della riabilitazione.
Durata del trattamento basato sull'esercizio fisico	Almeno 6-8 settimane con frequenza trisettimanale presso la palestra della U.O. di Medicina Riabilitativa del POR di Ancona o presso strutture esterne giudicate idonee nell'ambito del presente progetto.
Tipologia di interventi	Valutazione funzionale Valutazione e gestione ottimale della multimorbilità Ottimizzazione della terapia medica Esercizio fisico standardizzato Verifica anamnestica e, ove possibile, mediante visita domiciliare effettuata dal terapista della riabilitazione, dei rischi ambientali Costruzione di un archivio informatico dell'ambulatorio Visite di follow-up e verifica dei risultati
Figure Professionali coinvolte	Medico specialista geriatra, fisiatra, fisioterapista, infermiere, personale di segreteria ed eventuale altro operatore delle professioni sanitarie riabilitative
Tariffazione	Tariffazione omnicomprensiva di norma su base oraria per la riabilitazione (93.19.2 e 93.18.2); a prestazione per visita (89.7) o controllo (89.01)

La presenza già radicata dell'UOC di Geriatria e di quella di Medicina Riabilitativa permette di operare utilizzando il personale, la strumentazione e le strutture esistenti, almeno nella fase d'implementazione pilota del progetto. Qualora il numero di pazienti dovesse aumentare in modo considerevole, tenuto conto anche dell'unicità di tale servizio nel panorama assistenziale regionale, potrà essere necessario prevedere risorse ad esso dedicate.

BIBLIOGRAFIA

1. WHO (1977). International Classification of Diseases 1975 (IX Conference Revision). Geneva.
2. Messinger-Rapport, B., Dumas, L.G. (2009). Falls in the Nursing Home: A Collaborative Approach Nurs Clin N Am 44,2 187-195.
3. Quigley, P., Bulat, T., Kurtzman, E., Olney R., Powell-Cope, G., Rubenstein, L. (2010). Fall Prevention and Injury Protection for NH Resident. JAMDA, 11, 284-293.
4. Brungardt G.S., (1994). Patient restraints: new guide lines fo ra less restrictive approach, Geriatrics, Jun; 49, 6, 43-4, 47-50.
5. Mancini, C., Williamson D., Binkin, N., Michieletto, F., De Giacomi, G.V., Gruppo di Lavoro Studio Argento, (2005). Epidemiology of falls among the elderly. Ig Sanità Pubbl. Mar-Apr; 61, 2, 117-32.
6. Chiari, P., Mosc,i D., Fontana, S., (2002). Valutazione di due strumenti di misura del rischio di cadute dei pazienti. Assistenza Infermieristica e Ricerca, 3, 117-124.
7. Bertani, G., Macchi, L., Cerlesi S., et al., (2006). Un benchmarking regionale: indicatori di risk management nelle Aziende Ospedaliere Lombarde. Atti del IV Convegno nazionale di Organizzazione, Igiene e Tecnica Ospedaliera, 4, 6-7.
8. King, M.B., Tinetti, M.E., (1996). A multifactorial approach to reducing injurious falls. Clin Geriatr Med;12:745-59.
9. Kay, A. D., & Tideiksaar, R., (1990). Falls and gait disorders. In W. B. Abrams, & R. Berkow (Eds.), The merck manual of geriatrics (pp. 52-68). Rahway, N. J.: Merck Sharp and Dohm Research Laboratories
10. Lord, S.R., Ward, JA, Williams, P, et al., (1994). Physiological factors associated with falls in older community-dwelling women. J Am Geriatr Soc. ;42:1110-7.
11. Tinetti, M.E., Mendes, de Leon C.F. et al., (1994). Fear of faling and fall-related efficacy in relationship to functioning among community-living elders. J. Gerontol., 49, M140-7.
12. Nevitt, M., Cummings, S., Kidd, S., et al., (1989). Risk factors for recurrent nonsyncopal falls. A prospective study. JAMA, 261:2663.
13. Arfken C.L. et al., 1994
14. Cumming R.G., Salkeld G, Thomas M, Szonyi G., (2000). Prospective study of the impact of fear of falling on activities of daily living, SF-36 scores, and nursing home admission. J Gerontol A Biol Sci Med Sci., Ma, 55(5):M299-305.
15. Arfken, C.L., Lach, H.W., Birge, S.J., et al. (1994). The prevalence and correlates of fear
16. of falling in elderly persons living in the community. Am J Public Health.; 84: 565-70.
17. Studio ProFaNE, 2009.
18. Ruggiero, C., Lattanzio, F., Dell'Aquila, G., Gasperini B., Cherubini, A. (2009). inappropriate drug prescriptions among older nursing home residents: the Italian perspective. Drugs Aging 26 (Suppl. 1): 15-30.
19. Zanetti, E., Castaldo A., Gobbi P., (2009). Superare la contenzione: si può fare. I quaderni de l'Infermiere. n. 25. IPASVI.
20. Gasmans, C., Milisen, K. (2006). Use of physical restraint in nursing homes: clinical -ethical considerations J Med Ethics., 32:148-152.
21. Koch, S., Lyon, C., (2001). Case study approach to removing physical restraint. Internationa Journal of Nursing practice 7: 156-61.
22. Capezsuti, E., Talerico, K.A., Cochran, I., Becker,H., Strumpf, N., Evans, L. (1999). Individualized interventions to prevent bed related falls and reduce side rail use. Journal of Gerontoloical Nursing. 25:26-34.



Osteoporosi ed epatopatie

Letizia Ceccoli¹, Maria Loredana Stefanelli¹, Cristiano Maria Francucci²

¹UOC Medicina Interna Ospedale di Stato San Marino (RSM). ²UOC di Medicina Riabilitativa INRCA-IRCCS, Ancona; Gruppo Villa Maria Care & Research, San Pier Damiano Hospital - Faenza (Ravenna)

Riassunto. L'osteoporosi e l'osteomalacia sono, ad oggi, tra le malattie metaboliche più diffuse al mondo. Recentemente, l'associazione tra malattie metaboliche dell'osso ed epatopatie croniche si è sempre più consolidata, spingendo molti autori a creare una vera e propria nuova entità nosografica, nota come "osteodistrofia epatica". L'importanza di una simile condizione è, poi, ulteriormente accresciuta dalla morbidità di queste due malattie, che riducono notevolmente la qualità di vita dei pazienti, per le frequenti fratture, specialmente vertebrali e del collo femorale. Una ridotta BMD è presente in una vasta gamma di epatopatie quali la malattia colestatica, l'epatite virale, l'emocromatosi, la cirrosi alcolica, la steatoepatite non alcolica e nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato. Tra le forme di epatopatia colestatica, la cirrosi biliare primaria (PBC) è la più frequente. La prevalenza di osteoporosi in questi pazienti varia tra il 13% e il 43,7% e correla positivamente con il sesso femminile e l'età avanzata. L'eziologia dell'osteoporosi nella malattia epatica cronica (CLD) CLD è solo parzialmente compresa e coinvolge molteplici fattori patogenetici: dall'ipogonadismo all'uso dei farmaci corticosteroidi, dai fattori genetici alla terapia con interferoni. La gestione dell'osteoporosi prevede la diagnosi precoce, l'identificazione dei fattori di rischio, la modifica dello stile di vita, la terapia nutrizionale, e la farmacoterapia. Fino ad ora sono stati condotti pochi studi, tutti con un ridotto numero di pazienti, al fine di trarre conclusioni definitive circa una possibile terapia della malattia; alcune evidenze si sono già iniziate a registrare circa la sicurezza e l'efficacia dell'uso dei bisfosfonati.

Parole chiave: osteoporosi, epatopatie croniche, BMD, rischio di frattura, terapia

Abstract. Osteoporosis and osteomalacy are, to date, among the most common metabolic disease in the world. Recently, association between metabolic bone diseases and chronic liver diseases has been increasingly reported, inducing many authors to create a new nosographic entity known as "hepatic osteodystrophy". The importance of such a condition is, moreover, further increased by morbidity of these two diseases, which greatly reduce patients quality of life because of frequent fractures, especially vertebral and femoral neck ones. Low BMD is seen in a variety of hepatic disorders such as cholestatic liver disease, viral hepatitis, hemochromatosis, alcoholic cirrhosis, nonalcoholic steatohepatitis (NAFLD), and liver transplant patients. Among cholestatic liver disease, osteoporosis is frequently present in patients with primary biliary cirrhosis (PBC), with a reported prevalence of 13% to 43.7%, with a positive correlation with female sex and older age. The etiology of osteoporosis is only partially understood and involves many factors: from hypogonadism to use of corticosteroid drugs, from genetic factors to interferon therapy. Management of osteoporosis involves early diagnosis, identifying and minimizing risk factors, general supportive care, nutrition therapy, and pharmacotherapy. To date, few studies have been conducted, and all with a small number of patients, in order to establish definitive conclusions about the possible treatment, but some evidences are beginning to emerge about the safety and efficacy of bisphosphonates.

Keywords: osteoporosis, chronic liver diseases, BMD, risk fracture, therapy

INTRODUZIONE

Recentemente, l'associazione fra malattie metaboliche dell'osso ed epatopatie croniche si è sempre più consolidata, spingendo molti autori a creare una vera e propria nuova entità nosografica, nota come "osteodistrofia epatica"

che comprende una varietà di malattie ossee associate alla malattia epatica cronica (CLD) quali osteopenia e osteoporosi, deficit di vitamina D e osteomalacia. Molteplici sono le eziologie della CLD: biliare o colestatica, alcolica, post-epatitica, cardiaca, metabolica, ereditaria, iatrogena, criptogenetica

(autoimmune, steatoepatite non alcolica...); l'osteoporosi è una complicanza scheletrica comune di tali patologie, in particolare al loro stato finale (cirrosi) e nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato, dei quali non tratteremo in questa review.

La prevalenza di osteoporosi nelle CLD varia tra l'11 % e il 58 %, è generalmente asintomatica e, se non trattata, può portare a fratture, dolore e ridotta qualità di vita. La maggior parte delle fratture sono vertebrali e asintomatiche e possono essere identificate solo radiologicamente. Al contrario le fratture femorali sono rare poiché occorrono circa una decina di anni dopo quelle vertebrali, oltre l'aspettativa di vita di molti pazienti affetti da CLD. L'incidenza di fratture è aumentata soprattutto nelle donne con CLD in postmenopausa^[1].

Circa 2/3 dei pazienti con CLD hanno ridotti livelli di vitamina D (2); il fegato, infatti, è implicato nella sintesi, nell'assorbimento e nel trasporto di questa vitamina (3). L'osteomalacia, osteopatia caratterizzata da una ridotta quantità di contenuto minerale osseo e diagnosticata con la biopsia ossea, è presente solo in una piccola percentuale di pazienti con CLD e deficit di vitamina D, soprattutto in quelli affetti da cirrosi colestatica^[4].

PREVALENZA

La cirrosi biliare primaria (CBP) è la forma più frequente di CLD colestatica; l'osteoporosi è presente in questi soggetti nel 13%-43,7%^[43]; il sesso femminile, l'età avanzata, il BMI ridotto e lo stadio avanzato di malattia sono fattori predisponenti^[5,6]. I pazienti con CBP sembrano avere un rischio relativo di frattura due volte superiore a gruppi di controllo simili per sesso ed età^[20]. Un'altra forma di CLD biliare è la colangite sclerosante primitiva (PSC); in tali soggetti la prevalenza di osteoporosi è lievemente inferiore variando tra il 15 e il 32,5 % nei diversi studi^[7,8]. In un ampio trial statunitense che ha coinvolto 237 pazienti affetti da PSC^[17], l'età avanzata (≥ 54 anni), il BMI ridotto e la coesistenza di malattia infiammatoria intestinale correlavano con la presenza di osteoporosi.

Per quanto riguarda le CLD non colestatiche in uno studio effettuato su 43 pazienti con epatite virale cronica B e C non-cirrotica, la riduzione della BMD è stata osservata nel 58% dei pazienti^[9]. Gli autori hanno dimostrato che la riduzione della BMD è direttamente proporzionale alla progressione della fibrosi epatica. L'osteoporosi è presente nel 25-34% dei

pazienti affetti da emocromatosi. La compromissione della BMD a livello lombare correla con il grado di sovraccarico di ferro e si riduce dopo salasso-terapia nel 66% dei pazienti, in un follow-up di 7 anni^[10]. Le attuali evidenze suggeriscono una stretta associazione tra steatoepatite non alcolica (NAFLD) e perdita di massa ossea^[11,12]. In un ampio studio su popolazione cinese, Li e collaboratori hanno dimostrato una maggiore prevalenza di osteoporosi e di fratture negli uomini affetti da NAFLD rispetto ai soggetti sani (3,6% vs 1,7%^[13]). Un altro lavoro recente ha evidenziato una significativa associazione tra NAFLD e BMD della colonna lombare su 207 donne coreane in postmenopausa^[12]. Ulteriori studi prospettici sono necessari per identificare il reale rischio di osteoporosi e di fratture nei pazienti con NAFLD e per stabilire se lo screening precoce con DXA sia utile in questa categoria di pazienti.

PATOGENESI

La maggior parte degli studi suggerisce che la riduzione della neoformazione ossea riveste un ruolo centrale nella patogenesi dell'osteodistrofia epatica, mentre altri sostengono che l'aumento del riassorbimento osseo sia il meccanismo principalmente coinvolto. In ogni caso, l'eziologia dell'osteoporosi nei pazienti affetti da CLD rimane ad oggi solo parzialmente compresa e sembra coinvolgere molteplici fattori patogenetici: nutrizionali, ormonali, metabolici, genetici e infiammatori. L'IGF-1 viene prodotto dal fegato sotto stimolo dell'ormone della crescita (GH) e benché il suo ruolo nella patogenesi dell'osteoporosi non sia completamente chiarito esso sembra stimolare la neoformazione ossea mediante il legame con le cellule osteoblastiche. La sua sintesi è ridotta nei pazienti con CLD e funzione epatica compromessa. Bassi livelli di questo ormone sono stati correlati a ridotta BMD nei pazienti cirrotici con epatite virale^[15,16].

Gli **osteoblasti**, sotto l'influenza del PTH, espongono sulla loro superficie cellulare una proteina chiamata RANKL, che si lega al RANK espresso sulla superficie delle cellule precursori degli osteoclasti, inducendo la loro trasformazione in osteoclasti maturi con conseguente riassorbimento osseo. Tale legame è inibito dall'osteoprotegerina (OPG), secreta dagli osteoblasti. I dati attuali dimostrano un'attivazione del sistema RANKL/OPG nei pazienti con CLD, ma il ruolo di tali fattori nella patogenesi dell'osteodistrofia epatica è ancora indeterminato. Moschen e collaboratori^[42] hanno dimostrato un rapporto OPGRANKL

significativamente più alto nei pazienti cirrotici con osteoporosi e osteopenia rispetto ai pazienti non cirrotici e ai controlli sani. Al contrario altri studi clinici, condotti in pazienti con CBP e cirrosi alcolica, non hanno dimostrato una correlazione tra livelli di OPG sierici e BMD^[18,19]. E' noto che l'**iperbilirubinemia**, sia diretta che indiretta, altera la proliferazione degli osteoblasti con conseguente riduzione della neoformazione ossea^[43]. In vitro la bilirubina sembra aumentare significativamente l'espressione genica di RANKL e ridurre quella di runt-related transcription factor 2 (RUNX2), un fattore di trascrizione importante per la differenziazione degli osteoblasti; altri studi clinici sono però necessari per confermare tali risultati.

Un altro meccanismo importante nella patogenesi dell'osteoporosi nella CLD coinvolge il fattore di necrosi tumorale **TNF- α** , una citochina proinfiammatoria che promuove l'osteoclastogenesi, RANKL indotta, legandosi a specifici recettori del TNF. Un aumento di tale molecola è stato osservato nei pazienti con CLD virale, alcolica e NAFLD^[15,16].

FATTORI DI RISCHIO DELL'OSTEODISTROFIA EPATICA

Ormai è ben noto che, sebbene la massa ossea misurata con metodica DXA rappresenti il determinante principale della resistenza meccanica dell'osso, esistono altri importanti fattori clinici che concorrono a determinare il rischio fratturativo, in maniera dipendente o indipendente dalla BMD quali per esempio l'ipogonadismo, la malnutrizione, l'eccessiva assunzione di alcol, l'uso cronico di corticosteroidi. I pazienti affetti da CLD presentano spesso questi fattori di rischio e, inoltre, nella CPB, la maggior parte dei pazienti sono, per definizione, donne in post-menopausa. Elenchiamo, di seguito, alcuni dei principali fattori di rischio dell'osteodistrofia epatica.

Carenza di vitamina D

La vitamina D è una vitamina liposolubile essenziale per l'omeostasi fosfo-calcica, il suo apporto è dovuto per l'80% alla sintesi endogena del colecalciferolo, in seguito all'esposizione alla luce solare; il 20% è da attribuire alla quota di ergocalciferolo e colecalciferolo assunti con gli alimenti. La vitamina di origine esogena è assorbita a livello duodenale e delle prime anse digiunali grazie alla presenza di sali biliari e lipidi nel lume intestinale. L'assorbimento intestinale della vitamina D3 è alterato per mancanza dei sali biliari, soltanto in presenza di

una colestasi severa. L'uso della colestiramina può compromettere ulteriormente l'assorbimento della vitamina D.

Nel fegato il colecalciferolo viene convertito in 25-OH-D o calcifediolo a livello epatico ed infine idrossilato a livello del tubulo renale prossimale in 1-25-(OH)₂-D o calcitriolo.

La prima tappa di idrossilazione, in posizione 25, può essere compromessa nella malattia epatica avanzata. I metaboliti della vitamina D sono veicolati in circolo da una specifica α 1-globulina (vitamin D binding protein, VBP), prodotta principalmente dal fegato; il livello di tale proteina risulta ridotto nei pazienti con CLD.

La principale attività biologica della vitamina D si esplica a livello intestinale dove stimola l'assorbimento di calcio. Evidenze recenti dimostrano un deficit di vitamina D nei pazienti con CLD indipendentemente dalla severità della malattia epatica^[15,16,19]. Fisher L e Fisher A (20) hanno documentato una carenza di vitamina D nel 68 % dei pazienti con CLD non colestatica; nello studio di Arteh et al (21) tale percentuale sale al 92 %, in particolare nei pazienti affetti da epatite C. Il deficit di vitamina D è riportato anche in pazienti con NAFLD senza evidenza di cirrosi. In uno studio condotto su 60 pazienti con NAFLD^[22], il livello di vitamina D risultava significativamente inferiore rispetto ai soggetti sani e correleva in modo direttamente proporzionale con il grado di steatosi, infiammazione e fibrosi riscontrato alle biopsie epatiche di tali pazienti. L'associazione tra NAFLD e vitaminaD potrebbe essere correlata anche al sequestro di vitamina D nel tessuto adiposo^[23]. Ad oggi, non disponiamo di nessuno studio di associazione diretta tra livelli di vitamina D e grado di osteoporosi nei pazienti con CLD.

Carenza di vitamina K

La vitamina K è un cofattore essenziale per la carbossilazione dei residui glutaminici delle proteine ossee come l'osteocalcina. Svolge un ruolo fondamentale nella mineralizzazione dell'osso, la sua carenza appare correlata alla riduzione della neoformazione ossea ed è associata ad un aumentato rischio di frattura. Una riduzione dei livelli di vitamina K sono stati evidenziati nel 23 % dei pazienti con PBC; ulteriori studi clinici sono necessari per valutare il ruolo della supplementazione di vitamina K nelle CLD.

Malnutrizione e BMI

I pazienti con CLD hanno spesso un basso BMI ^[7,8,24]. E' stato ipotizzato che la leptina,

prodotta e distribuita dagli adipociti, svolga un ruolo chiave nella regolazione del metabolismo osseo stimolando la proliferazione osteoblastica e la sintesi di matrice ossea. La leptina, inoltre, inibisce la produzione di RANKL con conseguente riduzione del riassorbimento osseo. Il ruolo di questa proteina nella patogenesi dell'osteoporosi nei pazienti CLD con basso BMI non è chiaro. Szalay e collaboratori^[44], infatti, hanno evidenziato ridotti livelli di leptina in donne con CBP dimostrando una correlazione positiva tra la leptina, BMI e BMD; livelli elevati di leptina invece sono stati riportati in pazienti affetti da epatite C cronica.

La BMD è anche influenzata dalla massa e dalla forza muscolare. La perdita di forza muscolare è definita sarcopenia e recentemente sono stati elaborati studi volti a chiarire il rapporto tra sarcopenia e massa ossea^[25,26] dimostrando una correlazione inversa tra questi due elementi, in uomini^[25] e in donne in post-menopausa^[26] ed un aumento di cadute e del rischio di frattura proporzionali al grado di sarcopenia. Malnutrizione e sarcopenia sono comunemente osservabili nei pazienti con malattia epatica avanzata ma, ad oggi, non esistono trials che abbiano come end-point primario la relazione tra massa muscolare e BMD nei pazienti con CLD.

Ridotta attività fisica

L'attività fisica aiuta a mantenere la forza muscolare, migliora la BMD e riduce il rischio di frattura. I pazienti con CBP, epatite cronica C o altre epatopatie solitamente presentano ridotta capacità di effettuare esercizio fisico e frequente immobilità.

Terapia steroidea

I pazienti affetti da CLD assumono spesso terapia steroidea prolungata con conseguente significativo incremento del rischio di osteoporosi e fratture. Come ben noto, molteplici sono i fattori coinvolti nella patogenesi dell'osteoporosi e dell'atrofia muscolare indotta dai glucocorticoidi. Essi esplicano un'azione diretta sull'osso, stimolando l'osteoclastogenesi mediante un aumento del rapporto RANKL/OPG^[27] e inibendo la formazione ossea attraverso la riduzione del numero e della funzione degli osteoblasti^[28]. Agiscono inoltre in maniera indiretta sul rimodellamento osseo riducendo l'assorbimento di calcio dall'intestino, influenzando la secrezione di gonadotropine, GH, citochine e fattori di crescita.

Alcol

Il consumo eccessivo e cronico di alcol influisce

direttamente sugli osteoblasti riducendo il turnover dell'osso e aumentando il rischio di frattura. L'entità e la durata del consumo di alcol sono direttamente proporzionali alla riduzione della BMD. Nei pazienti con cirrosi alcolica la riduzione dei livelli di vitamina D e di testosterone contribuisce all'instaurarsi dell'osteoporosi^[29].

Ipogonadismo

L'ipogonadismo è un fattore di rischio ben noto per osteoporosi. I pazienti con cirrosi presentano sia un difettoso rilascio ipotalamico delle gonadotropine sia un deficit primitivo di funzionalità gonadica^[41] con conseguente riduzione dei livelli di testosterone e di estrogeni circolanti.

Fattori genetici

Il ruolo dei polimorfismi nelle CLD è incerto. In una coorte di 72 donne affette da CBP, Springer e collaboratori^[30] hanno valutato la relazione tra polimorfismi del gene che codifica per il recettore della vitamina D (VDR) (b, a, t) e la BMD evidenziando, in pazienti omozigoti per l'allele b, una BMD a livello della colonna lombare maggiormente compromessa rispetto ai pazienti eterozigoti per tale allele. Viceversa, altri studi non hanno mostrato alcuna associazione tra polimorfismi del VDR e BMD^[31,32]. Risultati incerti, deducibili dai pochi studi effettuati su pazienti con CBP, riguardano la correlazione tra BMD e polimorfismi del gene che codifica per il collagene di tipo 1 (COL1A1) (32) e per l'IGF-1 (31).

DIAGNOSI

La densitometria ossea valutata con tecnica DXA è da considerarsi la tecnica di elezione nella valutazione della massa ossea e dovrebbe essere eseguita sia a livello della colonna lombare sia a livello del collo e del femore intero. L'OMS definisce normale mineralizzazione un T-score >-1 DS, osteopenia un valore di T-score compreso tra -1 e -2,5 DS e osteoporosi un valore di T-score <-2,5 DS; si parla di osteoporosi complicata in presenza di una frattura da fragilità vertebrale o femorale. La valutazione densitometrica è consigliabile in tutti i pazienti con precedenti fratture da fragilità, nelle donne in post-menopausa e nei pazienti in terapia cronica con corticosteroidi. L'AGA (Gastroenterologic American Association), inoltre, raccomanda l'esame DXA, al momento della diagnosi, in tutti i pazienti con PBC e cirrosi e in tutti i pazienti trapiantati (prima e dopo il trapianto)^[1]. La frequenza del follow-up non è stata

definitivamente stabilita. Le linee guida AGA suggeriscono di ritestare dopo 2-3 anni dalla precedente indagine densitometrica i pazienti affetti da CLD con normale mineralizzazione ossea alla DXA, ma con fattori di rischio per osteoporosi. Tutti i pazienti in terapia steroidea cronica, invece, dovrebbero essere rivalutati annualmente.

L'esame clinico, una valutazione approfondita dei fattori di rischio per osteoporosi ed un'accurata anamnesi riguardante la presenza di familiarità per frattura, la storia di pregresse fratture e cadute, l'assunzione di farmaci e lo stile di vita (intake giornaliero di calcio, livello e tipo di attività fisica, assunzione di alcool, abitudine al fumo) dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti con CLD e, per un corretto inquadramento diagnostico, dovrebbero essere effettuate le indagini laboratoristiche di primo livello del metabolismo calcio/fosforo. Il dosaggio dei marcatori di riassorbimento osseo e di neoformazione ossea potrebbero essere utili per monitorare la terapia, verificare la risposta terapeutica e la compliance al trattamento, ma il loro uso è condizionato dall'ampia variabilità biologica e di laboratorio. Inoltre, nei pazienti affetti da CLD, sono

presenti, ad oggi, dati incoerenti e non conclusivi sulla correlazione tra i markers di turnover, la perdita di massa ossea e il rischio fratturativo. George e collaboratori^[15] hanno evidenziato, in 72 pazienti con cirrosi, bassi livelli di osteocalcina ed elevato rapporto urinario deossipiridinolina/creatinina, suggestivi di aumentato riassorbimento osseo. Elevati livelli di deossipiridinolina urinaria sono presenti nel 56 % dei pazienti con CLD e risultano associati ad una maggiore prevalenza di osteoporosi^[33]. Schiefke e colleghi^[9], invece, non hanno rilevato aumento dell'escrezione urinaria di piridinolina e deossipiridinolina nei pazienti con epatite virale cronica. Pertanto la reale utilità clinica dei marcatori di turnover osseo nei CLD resta ancora da dimostrare.

TERAPIA

Prevenzione, diagnosi precoce e adeguata terapia sono concetti chiave nella gestione della patologia ossea nei pazienti con CLD (tabella 1). L'eliminazione di fattori di rischio modificabili, quali l'abuso di alcol e il tabagismo e l'esecuzione di attività fisica costante dovrebbero essere raccomandati a tutti.

Tab.1 Management dell'osteoporosi in pazienti con CLD (modificato da 43)

VALORI ALLA DXA	TERAPIA	FOLLOW UP
Normale mineralizzazione ossea (T score >-1.5)	• Modifica dello stile di vita • Calcio e vitamina D	• Misurare la BMD dopo 2 aa • Se uso cronico di corticosteroidi,
Osteopenia (T-score compreso tra -1.5 e -2.5)	• Modifica dello stile di vita • Calcio e vitamina D	• Misurare la BMD dopo 2 aa • Se uso cronico di corticosteroidi, ridurre al minimo la dose e ripetere BMD dopo 1 aa
Osteoporosi (T <-2.5) o precedente fratture da fragilità	• Modifica dello stile di vita • Calcio e vitamina D • Iter diagnostico e di screening per altre cause di bassa BMD • Trattamento (5 y) - Bisfosfonati - Terapia ormonale sostitutiva - Calcitonina - Eventualmente fare riferimento ad uno specialista delle ossa	• Se la terapia è in corso misurare la BMD 2 aa dopo l'inizio del trattamento • Se il paziente non è in terapia misurare la BMD dopo 2 aa.

Benchè l'efficacia della supplementazione con vitamina D e calcio nell'incrementare la BMD nella CLD non sia dimostrata, la loro integrazione dovrebbe essere raccomandata a tutti i pazienti affetti da epatopatia, suggerendo un intake giornaliero rispettivamente di 1000-1200 mg di calcio e 400-800 UI di colecalciferolo^[1] per ottenere livelli di 25-OH-vitaminaD di almeno 30 ng/ml. Nei pazienti con malassorbimento potrebbero essere necessarie dosi più elevate. L'impiego dei metaboliti della vitamina D, idrossilati in posizione 25, trova attualmente indicazione solo in presenza di severa

insufficienza epatica, anche in rapporto alla mancanza di studi di correlazione dose-effetto con l'impiego di questi metaboliti.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, i bisfosfonati (Bsf) rappresentano i principali agenti utilizzati nel trattamento dell'osteodistrofia epatica. Non vi sono, ad oggi, trials randomizzati controllati a lungo termine che prevedono l'uso di tali farmaci nei pazienti con CLD; gli studi presenti in letteratura sono pochi, effettuati su un numero modesto di pazienti e non disegnati per valutare gli effetti del trattamento sulle fratture osteoporotiche

come end-point primario. Tuttavia i dati disponibili suggeriscono l'efficacia terapeutica dei Bsf nell'osteoporosi in pazienti affetti da CLD^[34]; il loro utilizzo dovrebbe essere considerato in tutti i pazienti con T-score < -2,5 DS, storia di fratture vertebrali o uso cronico di terapia steroidea^[1]. L'etidronato ciclico (sommministrato per via orale alla dose di 400 mg al giorno per 2 settimane) sembra migliorare la BMD dopo 2 anni di trattamento nei pazienti con CBP^[35], così come l'alendronato e il risedronato (entrambi disponibili in forma orale quotidiana o intermittente) sono efficaci nell'aumentare la BMD corticale e trabecolare nei pazienti con CBP^[36]. Al contrario, l'efficacia del pamidronato parenterale (infuso ogni 3 mesi alla dose di 30-60 mg) nel trattamento dell'osteodistrofia epatica è controversa.

Ulcere esofagee ed esofagite sono noti effetti collaterali dei Bsf orali, tali farmaci non devono essere utilizzati in pazienti con patologie gastrointestinali quali ulcere gastriche o varici esofagee da ipertensione portale. È stata, inoltre, segnalata una controversa associazione tra Bsf e cancro esofageo. Altri eventi avversi includono il dolore muscolo scheletrico, sintomi simil-influenzali ed una controversa fibrillazione atriale. L'uso di Bsf a lungo termine, infine, è stato associato a rare, ma gravi complicanze quale l'insorgenza di osteonecrosi della mandibola e fratture sottotrocanteriche atipiche femorali^[37]. Un wash-out farmacologico può essere appropriato per i pazienti con CLD che necessitano di terapia prolungata, anche se non sono disponibili studi a riguardo. Trials a lungo termine sono necessari per valutare il profilo di sicurezza dei Bsf nei pazienti con CLD. L'uso della terapia ormonale sostitutiva (HRT) è controverso. Nei pazienti con CBP, gli estrogeni sembrano essere sicuri ed efficaci nel prevenire la perdita di massa ossea, senza chiare evidenze di epatotossicità, e la via di assorbimento migliore sembra essere quella transdermica^[38]. L'HRT rappresenta una valida alternativa ai Bsf per la prevenzione dell'osteoporosi nelle donne affette da menopausa precoce e con sintomi postmenopausali, tuttavia, in considerazione dei dubbi sulla sicurezza cardiovascolare della HRT nelle donne in postmenopausa, sollevati dallo studio WHI, tale terapia non è raccomandabile di routine^[39]. Il rapporto rischio/beneficio deve essere attentamente valutato con i pazienti prima dell'inizio del trattamento.

Negli uomini ipogonadici la terapia sostitutiva con testosterone sembra prevenire la perdita di massa ossea e migliorare la BMD. D'altra parte,

il testosterone può aumentare il rischio di carcinoma epatocellulare nei pazienti cirrotici e, pertanto, il suo utilizzo deve essere attentamente valutato.

Il raloxifene, un modulatore selettivo del recettore estrogenico, in un piccolo studio clinico su donne in menopausa affette da CBP ed osteoporosi ha determinato un miglioramento della BMD a livello della colonna lombare dopo un anno di terapia, in assenza di eventi avversi^[40]. Le linee guida AGA raccomandano una consultazione con uno specialista delle malattie metaboliche dell'osso prima di considerare il raloxifene per il trattamento in pazienti con CLD^[1].

L'uso della calcitonina nasale o sottocutanea può essere considerato come un'alternativa quando gli agenti antirassorbitivi sono controindicati o mal tollerati^[1]. Non sono disponibili studi con il ranelato di stronzio, il denosumab e teriparatide nei pazienti epatopatici^[29].

CONCLUSIONI

L'osteoporosi è una complicanza metabolica comune nei pazienti con CLD. La sua patogenesi è complessa e multifattoriale e, non risulta ad oggi, totalmente chiarita. In tutti i pazienti affetti da CLD dovrebbe essere valutata attentamente la presenza di fattori di rischio quali deficit di vitamina D e calcio, ipogonadismo, ed uso prolungato di corticosteroidi. La BMD mediante metodica DXA dovrebbe essere misurata in tutti i pazienti con cirrosi, malattia epatica colestatica, precedenti fratture da fragilità o in presenza di importanti fattori di rischio per osteoporosi. Per valori di T-score < -2.5 DS il trattamento dovrebbe essere iniziato e proseguito per almeno 5 anni. I Bsf sono attualmente la terapia di prima linea, tuttavia il loro uso a lungo termine è associato a rare, ma gravi complicanze. Ulteriori studi sono necessari per valutare i rischi e i benefici dell'utilizzo dei Bsf nei pazienti con CLD, e la loro efficacia sulla riduzione del rischio di frattura e per valutare l'utilizzo di altri agenti quali, per esempio, il raloxifene, il denosumab, la teriparatide e la terapia ormonale sostitutiva.

BIBLIOGRAFIA

1. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Osteoporosis in Hepatic Disorders. *Gastroenterology* Vol. 125, No.3
2. Crawford BA, Labio ED, Strasser SI, McGaughan GW. Vitamin D replacement for cirrhosis-related bone disease. *Nat ClinPractGastroenterolHepatol* 2006; 3: 689-699

3. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002; 50(suppl 1): 1-9.
4. Guichelaar MMJ, Malinchoc M, Sibongo J, Clarke BL, Hay JE. Immunosuppressive and postoperative effects of orthotopic liver transplantation on bone metabolism. *Liver Transpl* 2004; 10: 638-647
5. Menon KV, Angulo P, Weston S, Dickson ER, Lindor KD. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of regression. *J Hepatol*. 2001;35:316-323
6. Guanabens N, Pares A, Ros I, et al. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2005;42:573-577
7. Angulo P, Grandison GA, Fong DG, et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2011;140:180-188
8. Guichelaar MM, Schmoll J, Malinchoc M, et al. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors. *Hepatology*. 2007;46:1198-1207.
9. Schiefke I, Fach A, Wiedmann M, et al. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with noncirrhotic chronic hepatitis B or C infection. *World J Gastroenterol*. 2005;11:1843-1847.
10. Valenti L, Varenna M, Fracanzani AL, Rossi V, Fargion S, Sinigaglia L. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int*. 2009;20:549-555.
11. Jeon YK, Lee JG, Kim SS, et al. Association between bone mineral density and metabolic syndrome in pre- and postmenopausal women. *Endocr J*. 2011;58:87-93
12. Moon SS, Lee YS, Kim SW. Association of nonalcoholic fatty liver disease with low bone mass in postmenopausal women. *Endocrine*. 2012;42:423-429
13. Li M, Xu Y, Xu M, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and osteoporotic fracture in middle-aged and elderly Chinese. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:2033-2038
14. Crawford BA, Labio ED, Strasser SI, McGaughan GW. Vitamin D replacement for cirrhosis-related bone disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3: 689-699
15. George J, Ganesh HK, Acharya S, et al. Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15:3516-3522
16. Goral V, Simsek M, Mete N. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis *World J Gastroenterol*. 2010;16:1639-1643
17. Szalay F, Hegedus D, Lakatos PL, et al. High serum osteoprotegerin and low RANKL in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2003;38:395-400
18. Monegal A, Navasa M, Peris P, et al. Serum osteoprotegerin and its ligand in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation: relationship with metabolic bone disease. *Liver Int*. 2007;27:492-497
19. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, et al. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int*. 1997;60:148-154
20. Fisher L, Fisher A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:513-520
21. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55:2624-2628.
22. Targher G, Bertolini L, Scala L, et al. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17:517-524.
23. Lim LY, Chalasani N. Vitamin D deficiency in patients with chronic liver disease and cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14:67-73.
24. Vargas AA, Acevedo PJM, Domingo GI, et al. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012; 44:1496-1498
25. Verschueren S, Gielen E, O'Neill TW, et al. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middle-aged and elderly European men *Osteoporos Int*. 2013 Jan;24(1):87-98
26. Orsatti FL, Nahas EA, Nahas-Neto J, et al. Low appendicular muscle mass correlated with femoral neck bone mineral density loss in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:225
27. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA*. 2004;292:490-495
28. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology*. 2004;145:1835-1841
29. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology*. 2007;46:1271-1278
30. Springer JE, Cole DE, Rubin LA, et al. Vitamin D-receptor genotypes as independent genetic predictors of decreased bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2000;118:145-151.
31. Lakatos PL, Bajnok E, Tornai I, et al. Insulin-like growth factor I gene microsatellite repeat, collagen type I alpha1 gene Sp1 polymorphism, and bone disease in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:753-759
32. Pares A, Guanabens N, Alvarez L, et al. Collagen type I alpha1 and vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mass in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2001;33:554-560
33. Crawford BA, Kam C, Donaghy AJ, McGaughan GW. The heterogeneity of bone disease in cirrhosis: a multivariate analysis. *Osteoporos Int*. 2003;14:987-994
34. Yurci A, Kalkan AO, Ozbakir O, et al. Efficacy of different therapeutic regimens on hepatic osteodystrophy in chronic viral liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23:1206-1212.
35. Guanabens N, Pares A, Monegal A, et al. Etidronate versus fluoride for treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: preliminary results after 2 years. *Gastroenterology*. 1997;113:219-224
36. Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B, et al. Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2005;42:762-771
37. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:1555-1565.
38. Olsson R, Mattsson LA, Obrant K, Mellstrom D. Estrogen-progestogen therapy for low bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Liver*. 1999;19:188-192

39. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-333
40. Levy C, Harnois DM, Angulo P, et al. Raloxifene improves bone mass in osteopenic women with primary biliary cirrhosis: results of a pilot study. *Liver Int*. 2005;25:117-121
41. Foresta C, Schipilliti M, Ciarleglio FA, Lenzi A, D'Amico D. Male hypogonadism cirrhosis and after liver transplantation. *J Endocrinol Invest*. 2008;31:470-478
42. Moschen AR, Kaser A, Stadlmann S, et al. The RANKL/OPG system and bone mineral density in patients with chronic liver disease. *J Hepatol*. 2005;43:973-983
43. Anitha Yadav and Elizabeth J. Carey. Osteoporosis in Chronic Liver Disease. *Nutr Clin Pract* 2013 28: 52
44. Szalay F, Folhoffer A, Horváth A, et al. Serum leptin, soluble leptin receptor, free leptin index and bone mineral density in patients with primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:923-928.

Accuratezza diagnostica della vertebral fracture assessment (VFA) eseguita con il nuovo densitometro iDXA

Daniele Diacinti¹, Renato Argirò¹, Emanuela Fratini², Salvatore Minisola²

¹Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università di Roma "Sapienza", ²Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università di Roma "Sapienza"

Riassunto. Scopo: Valutare l'accuratezza diagnostica della VFA (Vertebral Fracture Assessment) eseguita con il nuovo densitometro iDXA a confronto con la radiologia convenzionale (CR). Metodi: In 550 pazienti (425F; età 35-84) sono state acquisite nello stesso giorno immagini del rachide in proiezione laterale utilizzando la radiologia convenzionale (CR) ed il densitometro GE iDXA (GE Medical Systems Lunar, Madison, WI, USA). Due radiologi hanno analizzato le immagini differenziando le deformità vertebrali dalle vere fratture classificate secondo il metodo semiquantitativo (SQ), come lievi (20-25%), moderate (25-40%) o gravi (>40%). Risultati: Da T4 a L4 sono state analizzate 7090/7150 (99.2%) vertebre con la CR e 7030/7150 (98.3%) con la VFA. Le deformità vertebrali risultavano 280 con la CR e 275 con la VFA. Le fratture vertebrali erano 330 in 280 pazienti con la CR e 326 in 279 pazienti con la VFA. Eccellente la concordanza tra le due tecniche (k-score=0.984; 95% CI 0.972-0.996). La VFA mostrava una elevata accuratezza diagnostica (sensibilità 98.7%; specificità 99.9%; PPV 98.3%; NPV: 99.9%). Conclusioni: l'elevata performance del nuovo densitometro iDXA per la diagnosi delle fratture vertebrali suggerisce, data la bassa dose di esposizione, il suo utilizzo nei pazienti ad alto rischio di frattura anche se asintomatici per identificare anche le fratture vertebrali lievi evitando l'effetto "domino".

Parole chiave: (DXA) dual energy X-ray absorptiometry, (VFA) vertebral fracture assessment, fratture vertebrali, metodo semiquantitativo, radiologia convenzionale

Abstract. Aim: To evaluate the diagnostic accuracy of vertebral fracture assessment (VFA) by using a new densitometer iDXA in comparison to conventional radiography (CR). Methods: The spine images acquired by CR and by iDXA densitometer (GE Medical Systems Lunar, Madison, WI, USA) of 550 subjects (425F; age range 35-84) were evaluated by two different readers classifying vertebral fracture using semiquantitative method (SQ), mild (20-25%), moderate (25-40%) or severe (>40%). Results: 7090/7150 (99.2%) vertebrae from T4 to L4 were visualized by CR compared to 7030/7150 (98.3%) by iDXA. 280 and 275 were identified as non-fracture deformities by reading of radiographs and VFA, respectively. Vertebral fractures (VFs) were 330 in 280 patients and 326 in 279 patients by SQ-Rx and by VFA, respectively. There was excellent agreement between the two techniques and high diagnostic performance of VFA (k-score = 0.984, 95% CI 0.972-0.996; sensitivity 98.7%, specificity 99.9%, PPV 98.3%, NPV: 99.9%) and on a per patient basis (k-score: 0.957, 95%, CI 0.925-0.988; sensitivity 96.83%; specificity 98.66%; PPV 97.60%; NPV: 98.22%). Conclusion: we suggest use of VFA as alternative to conventional radiography in patients at high risk of VF even if asymptomatic to avoid "domino effect".

Keywords: dual energy X-ray absorptiometry (DXA); Vertebral fracture assessment (VFA), vertebral fractures, semiquantitative assessment, conventional radiography

INTRODUZIONE

Le fratture vertebrali sono le più comuni fratture osteoporotiche^[1,2], ma molte di esse non sono diagnosticate^[3,4], perché sono spesso asintomatiche ed traumatiche. E' tuttavia importante diagnosticare anche le fratture lievi, perché la presenza anche di una sola di

esse aumenta di circa 5 volte il rischio per ulteriori fratture vertebrali e di 3 volte il rischio per fratture dell'anca^[5,7]. Inoltre la presenza di fratture vertebrali multiple aumenta il rischio di mortalità^[8], e riduce la qualità di vita^[9]. La diagnosi delle fratture vertebrali viene comunemente effettuata con il metodo visivo semiquantitativo delle radiografie convenzionali descritto da Genant et al.^[10,11] Nell'ultima

decade, c'è stata una evoluzione della tecnologia assorbimetrica a doppia energia (DXA) per cui ora i più moderni densitometri forniscono immagini in proiezione laterale del rachide toracico e lombare con maggior risoluzione spaziale rispetto ai vecchi modelli^[12-13], mantenendo bassa la dose di radiazioni effettiva al paziente (le dosi riportate vanno da 2 a circa 50 μ Sv).^[14] Lo scopo di questo studio è stato di confrontare la valutazione delle fratture vertebrali con la moderna tecnologia DXA (VFA) a confronto con l'esame radiologico convenzionale.

MATERIALI E METODI

Abbiamo arruolato consecutivamente 550 pazienti (425F; età 35-84) afferenti al nostro Centro di Metabolismo Minerale. Nello stesso giorno ogni paziente, dopo aver firmato il consenso informato, è stato sottoposto ad esame del rachide dorso-lombare in proiezione laterale con la radiologia convenzionale e con la tecnica DXA utilizzando il densitometro GE iDXA (GE Medical Systems Lunar, Madison, WI, USA). Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico locale.

Due radiologi hanno analizzato le immagini differenziando le deformità vertebrali dalle vere fratture classificate secondo il metodo semiquantitativo (SQ) di Genant^[10], come lievi (20-25%), moderate (25-40%) o gravi (>40%). Ogni frattura vertebrale viene classificata anche per tipo (a cuneo, biconcava o collasso). Usando lo stesso densitometro, i-DXA, è stata misurata la densità minerale ossea (BMD) a livello della colonna lombare e del femore prossimale.

L'analisi statistica è stata effettuata usando come software statistico (SPSS, version 18; SPSS, Chicago). E' stato calcolato il kappa (κ) score e gli associati 95% intervalli di confidenza (CI) per valutare la concordanza tra le due tecniche, VFA e radiologia convenzionale. Per determinare il valore diagnostico della VFA abbiamo calcolato sensibilità, specificità, valori predittivi positivo (PPV) e negativo (NPV), considerando come riferimento standard l'esame radiologico convenzionale.

RISULTATI

Su un totale di 7150 vertebre comprese nelle scansioni da L4 a T4, le vertebre analizzabili sono risultate 7090 (99.2%) con la radiologia convenzionale e 7030 (98.3%) con l'iDXA. Tutte le vertebre non valutabili, 60 all'esame radiologico e 120 all'esame VFA con l'i-DXA, erano localizzate nel tratto toracico superiore del rachide (T4-T6). Tra le vertebre analizzate,

280 con la radiologia convenzionale e 275 con l'iDXA risultavano essere deformate in maniera non fratturativa (anomalie congenite, modificazioni degenerative, noduli di Schmorl, malattia di Scheuermann's). Le fratture vertebrali erano 330 in 280 pazienti con la radiologia convenzionale e 326 in 279 pazienti con la VFA. L'unico paziente fratturato all'esame radiologico non diagnosticato dalla VFA aveva una frattura singola a livello di T5, vertebra risultata mal visibile sulle immagini i-DXA. Eccellente la concordanza tra le due tecniche (κ -score=0.984; 95% CI 0.972-0.996). Considerando come standard di riferimento l'esame radiologico convenzionale, la VFA mostrava una elevata accuratezza diagnostica: sensibilità 98.7%; specificità 99.9%; PPV 98.3%; NPV: 99.9%. Analizzando la distribuzione dei pazienti fratturati a seconda della BMD il 61% dei pazienti sono risultati osteoporotici, il 38% osteopenici, mentre l'1% avevano un normale T-score della BMD.

DISCUSSIONE

I risultati di questo studio dimostrano l'elevata accuratezza raggiunta dalla VFA con la nuova tecnologia dell'iDXA a confronto con la valutazione SQ della radiologia convenzionale. La maggior parte delle vertebre analizzabili sono state adeguatamente visualizzate con l'iDXA, essendo risultate non valutabili con la VFA solo il 1.7% delle vertebre, tutte localizzate nel tratto toracico superiore (T4-T6). Il significato clinico delle vertebre non analizzabili con la VFA è risultato modesto perché solo 1 paziente fratturato all'esame radiologico non è stato correttamente diagnosticato con la VFA. La capacità diagnostica della VFA nel nostro studio è risultata migliore a quella degli studi comparativi precedentemente pubblicati, che hanno registrato una sensibilità fino al 84% nell'identificare le fratture vertebrali a confronto con l'esame radiologico convenzionale^[15-17]. Infatti, negli studi comparativi con la radiologia convenzionale per la ricerca delle fratture vertebrali, molte vertebre (10-15%) sono risultate non analizzabili con la VFA, soprattutto nel tratto toracico superiore, da T4 a T7. In questi studi la VFA aveva bassi valori di sensibilità e specificità, variabili da 62% a 84%, a seconda dei modelli di densitometri usati e delle caratteristiche delle popolazioni studiate^[18-20]. Solo in due articoli pubblicati recentemente usando l'apparecchio Hologic Discovery-A con il braccio a C dello scanner ruotato di 90°, una elevata percentuale, 98.7%^[21] e 98%^[22] di vertebre è risultata

analizzabile con la VFA. Considerando la bassa dose di radiazioni e la buona accuratezza diagnostica, VFA è già stata utilizzata per identificare le fratture vertebrali nelle popolazioni affette da condizioni diverse dall'osteoporosi, ma con alto rischio di frattura, come i pazienti con trapianto di rene o di fegato^[23,24] ed in pazienti con spondilite anchilosante^[25]. Questi studi suggeriscono il possibile uso della VFA nella pratica clinica per identificare fratture vertebrali precedentemente ignorate in donne ed in uomini asintomatici e con valori di T-score <-1. Tuttavia si deve considerare che la VFA a causa della bassa risoluzione spaziale è spesso incapace di stabilire la vera natura della frattura vertebrale. Infatti, la ISCD raccomanda che quando vengono valutati pazienti con una storia conosciuta di malignità, si devono usare la radiologia convenzionale e la RM per discriminare più accuratamente tra cause benigne e maligne delle fratture vertebrali. Alcune volte può essere difficile, discriminare le vere fratture vertebrali da una deformazione a cuneo lieve dovuta a normali variazioni dell'altezza vertebrale, anomalie dello sviluppo, m. di Scheuermann e grossi noduli di Schmorl, le cosiddette "short vertebral height" (SVH)). Quindi, per ottenere una elevata capacità diagnostica con la VFA appare necessario utilizzare densitometri con moderna tecnologia DXA associati a specifica preparazione e sufficiente esperienza da parte degli interpreti delle immagini^[26,27]. Recentemente, la Società Internazionale di Densitometria Clinica (ISCD)^[28] ha pubblicato linee guida sull'uso diagnostico della VFA proponendola come metodica alternativa alla radiologia convenzionale per la diagnosi delle fratture vertebrali nello screening di soggetti a rischio per l'osteoporosi e nel follow-up di pazienti osteoporotici in terapia.

CONCLUSIONI

In conclusione, in accordo con le posizioni della ISCD, suggeriamo l'integrazione nella stessa seduta della misura della BMD con la VFA rappresenta un approccio a basso costo, sia come radiazioni che come spesa, per identificare la maggior parte delle fratture vertebrali lievi ed asintomatiche nell'iter diagnostico dell'osteoporosi.

BIBLIOGRAFIA

- Cummings SR, Melton LJ Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359:1761-1767
- Cauley JA, Palermo L, Vogt M, Ensrud KE, Ewing S, Hochberg M, Nevitt MC, Black DM Prevalent vertebral fractures in black women and white women. *J Bone Miner Res* 2008; 23:1458-1467
- Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, Eastell R, Genant H, Grauer A, Cahall DL Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:557-563
- Kim N, Rowe BH, Raymond G, Jen H, Colman I, Jackson SA, Siminoski KG, Chahal AM, Folk D, Majumdar SR Underreporting of vertebral fractures on routine chest radiography. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182:297-300
- Lindsay R, Pack S, Li Z Longitudinal progression of fracture prevalence through a population of postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2005; 16:306-312
- Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Girard M Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int* 2007; 18:1617-1624
- Cauley JA, Hochberg MC, Lui LY, Palermo L, Ensrud KE, Hillier TA, Nevitt MC, Cummings SR. Long-term risk of incident vertebral fractures. *JAMA* 2007; 298:2761-2767
- Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Pettersson C, De Laet C, Jonsson B Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004; 15:38-42
- Romagnoli E, Carnevale V, Nofroni I, D'Erasmus E, Paglia F, De Geronimo S, Pepe J, Rajejntroph N, Maranghi M, Minisola S Quality of life in ambulatory postmenopausal women: the impact of reduced bone mineral density and subclinical vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2004; 15:975-980
- Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1137-1148
- Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D, Cummings SR. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1996; 11:984-996
- Thorpe JA, Steel SA. Image resolution of the Lunar Expert-XL. *Osteoporos Int* 1999; 10:95-101
- Oleginski TP, Newman ED, Hummel JL, Hummer M. Development and evaluation of a vertebral fracture assessment program using IVA and its integration with mobile DXA. *J Clin Densitom* 2006; 9:72-77
- Damilakis J, Adams JE, Guglielmi G, Link TM. Radiation exposure in X-ray-based imaging techniques used in osteoporosis. *Eur Radiol* 2010; 20:2707-2714
- Duboeuf F, Bauer DC, Chapurlat RD, Dintin JM, Delmas P. Assessment of vertebral fracture using densitometric morphometry. *J Clin Densitom* 2005; 8:362-368
- Rea JA, Chen MB, Li J, Blake GM, Steiger P, Genant HK, Fogelman I. Morphometric X-ray absorptiometry and morphometric radiography of the spine: a comparison of prevalent vertebral deformity identification. *J Bone Miner Res* 2000; 15:564-574
- Ferrar L, Jiang G, Eastell R, Peel NF Visual identification of vertebral fractures in osteoporosis using morphometric X-ray absorptiometry. *J Bone Miner Res* 2003; 18:933-938
- Schousboe JT, Debold CR. Reliability and accuracy of vertebral fracture assessment with densitometry compared to radiography in clinical practice. *Osteoporos Int* 2006; 17:281-289
- Pavlov L, Gamble GD, Reid IR Comparison of dual-energy

- X-ray absorptiometry and conventional radiography for the detection of vertebral fractures. *J Clin Densitom* 2005; 8:379-385
20. Binkley N, Krueger D, Gangnon R, Genant HK, Drezner MK. Lateral vertebral assessment: a valuable technique to detect clinically significant vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2005; 16:1513-1518
 21. Hospers IC, van der Laan JG, Zeebregts CJ, Nieboer P, Wolffenbuttel BH, Dierckx RA, Kreeftenberg HG, Jager PL, Slart RH. Vertebral fracture assessment in supine position: comparison by using conventional semiquantitative radiography and visual radiography. *Radiology* 2009;251:822-828
 22. Jager PL, Jonkman S, Koolhaas W, Stiekema A, Wolffenbuttel BH, Slart RH. Combined vertebral fracture assessment and bone mineral density measurement: a new standard in the diagnosis of osteoporosis in academic populations. *Osteoporos Int* 2011;22:1059-1068
 23. Giannini S, Nobile M, Dalle Carbonare L, et al. Vertebral morphometry by x-ray absorptiometry before and after liver transplant: a cross-sectional study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:1201-1207
 24. Mazzaferro S, Diacinti D, Proietti E, et al. Morphometric x-ray absorptiometry in the assessment of vertebral fractures in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 466-471
 25. Vosse D, Heijckmann C, Landewé R, et al. Comparing morphometric X-ray absorptiometry and radiography in defining vertebral wedge fractures in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology* 2007; 46:1667-1671
 26. Krueger D, Vallarta-Ast N, Checovich M, Gemar D, Binkley N. BMD measurement and precision: a comparison of GE Lunar Prodigy and iDXA densitometers. *J Clin Densitom* 2012; 15:21-25
 27. Buehring B, Krueger D, Checovich M, Gemar D, Vallarta-Ast N, Genant HK, Binkley N. Vertebral fracture assessment: impact of instrument and reader. *Osteoporos Int* 2010; 21:487-494
 28. Schousboe JT, Vokes T, Broy SB, Ferrar L, McKiernan F, Roux C, Binkley N (2008) Vertebral Fracture Assessment: the 2007 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2008;11:92-108

Corsi e Congressi di Interesse Riabilitativo



42° Congresso Nazionale SIMFER
Medicina Fisica e Riabilitativa: innovazione, efficacia, sostenibilità
28 Settembre - 1 Ottobre 2014





Il trattamento in Team della patologia funzionale dorso-lombare e articolare periferica

10-11 Ottobre 2014

VENERDÌ 10 OTTOBRE

- 08:15 Registrazione dei partecipanti
- 08:30 **La patologia funzionale vertebrale. L'esame clinico in Medicina Manuale, DDIM, esame segmentario, sindrome CTM**
R. Gatto
- 09:00 **Trattamento manipolativo vertebrale lombare e dorsale**
R. Gatto
- 09:30 **Tecniche non manipolative dorso - lombari: mobilizzazioni, tecniche dei tessuti molli**
M.L. Tenaglia
- 10:00 **Esercitazioni pratiche (in due gruppi separati a seconda delle relative professioni: Medici Chirurghi o Fisioterapisti)**
R. Gatto, M.L. Tenaglia, S. Tesei
- 13:00 Pausa pranzo
- 14:00 **Biomeccanica del bacino**
S. Tesei
- 14.30 **Il bacino e il suo equilibrio. Tecniche mio tensive**
M.L. Tenaglia
- 15:00 **Rieducazione sensori - motoria dorso - lombo - sacrale**
R. Gatto
- 15:30 **Biomeccanica dell'anca**
S. Tesei
- 16:00 **Trattamento dell'anca**
M.L. Tenaglia
- 16:30 **Esercitazioni pratiche (in due gruppi separati a seconda delle relative professioni: Medici Chirurghi o Fisioterapisti)**
R. Gatto, M.L. Tenaglia, S. Tesei

SABATO 11 OTTOBRE

- 08:15 Registrazione dei partecipanti
- 08:30 **La patologia funzionale articolare periferica in MM**
M.L. Tenaglia
- 08:45 **Il gioco articolare e il DDAM**
R. Gatto
- 09:00 **Il ginocchio: biomeccanica**
M.L. Tenaglia
- 09:30 **Il ginocchio: trattamento**
R. Gatto
- 10:00 **Il piede: biomeccanica**
M.L. Tenaglia
- 10:30 **Il piede: trattamento**
R. Gatto
- 10:00 **Esercitazioni pratiche (in due gruppi separati a seconda delle relative professioni: Medici Chirurghi o Fisioterapisti)**
R. Gatto, M.L. Tenaglia, S. Tesei
- 13:00 Pausa pranzo
- 14:00 **Anatomia funzionale dell'arto superiore. Trattamento**
S. Tesei
- 15:00 **La spalla "cervicale"**
R. Gatto
- 15:30 **Esercitazioni pratiche (in due gruppi separati a seconda delle relative professioni: Medici Chirurghi o Fisioterapisti)**
R. Gatto, M.L. Tenaglia, S. Tesei
- 17:30 **Valutazione apprendimento con prova pratica e verifica della qualità percepita.**



Corso Educazionale SIOMMMS. Aggiornamento in tema di malattie metaboliche dello scheletro

16-17 Ottobre 2014 - EGO Hotel Ancona

GIOVEDÌ 16 OTTOBRE

I Sessione CENNI DI FISILOGIA

MODERATORI: M. Grano, GC. Isaia

14:30 **Osteociti, i mediatori della neoformazione e del riassorbimento osseo**
M. Grano, S. Colucci

15:00 **Controllo ormonale del metabolismo osseo e ruolo degli ormoni di recentescoperta**
C. Marocchi, E. Vignali

15:30 **WNT signaling e le nuove vie di attivazione del riassorbimento osseo**
S. Gonnelli

16:00 Coffee Break

II Sessione DIAGNOSI

MODERATORI: S. Gonnelli, A. Scillitani

16:30 **Bone density, bone strength, bone quality: nuovi o vecchi concetti?**
D. Diacinti

17:00 **Analisi ultrastrutturale dell'osso: dalla istomorfometria alla μ CT**
N. Napoli

17:30 **Gli algoritmi del rischio**
GC. Isaia

III Sessione OSTEOMALACIE

MODERATORI: C. Marocchi, N. Napoli

18:00 **Inquadramento diagnostico della deficienza di vitamina**
DCM. Francucci

18:30 **Ruolo delle ipofosforemie**
A. Scillitani

19:00 Conclusione dei lavori

VENERDÌ 17 OTTOBRE

IV Sessione - OSTEOPOROSI E FRAGILITÀ

MODERATORI: L. Gennari, GB. Rini

08:30 **Sarcopenia, malnutrizione e perdita ossea**
G. Iolascon

09:00 **Qualità di vita e riserva funzionale nel paziente fratturato**
G. Pioli

09:30 **L'intervento fisiatrico nella prevenzione della fratturazione**
O. Mercante

V Sessione - MALATTIE RARE DELL'OSSO

MODERATORE: O. Di Munno

10:00 **Paget, Osteopetrosi, Hypophosphatasia**
L. Gennari

10:30 Coffee break

VI Sessione TERAPIA PER LE MALATTIE DELLO SCHELETRO

MODERATORI: P. Falaschi, CM. Francucci

11:00 **Vitamina D e calcio: quanto e come prescriverne?**
S. Minisola

11:15 **La terapia a lungo termine dell'osteoporosi**
N. Napoli

11:30 **La terapia della ipercalcemia**
C. Marocchi, E. Vignali

11:45 **Terapia del Paget**
D. Merlotti

VII Sessione I MODELLI ORGANIZZATIVI

MODERATORI: R. Caudarella, G. Iolascon

12:00 **Gli ambulatori per l'osteoporosi: come incrementare il loro impatto nel territorio**
O. Di Munno

12:30 **Le unità orto-geriatriche**
P. Falaschi

Sessione CASI CLINICI: DISCUSSIONE INTERATTIVA

13:00 **Ipercalciurie**
R. Caudarella

13:30 **Osteoporosi maschile**
F. Silveri

14:00 Questionario ECM e chiusura del corso

Responsabili Scientifici

Paolo Falaschi, Cristiano Maria Francucci, Nicola Napoli

Segreteria Organizzativa

aristea 060845431

Elenco corsi e congressi

Titolo	Sede	Data	Promosso da
42° Congresso Nazionale SIMFER Medicina Fisica e Riabilitativa: innovazione, efficacia, sostenibilità info: www.simfer.it	Torino	28 settembre / 1 ottobre 2014	
Il trattamento in Team della patologia funzionale dorso-lombare e articolare periferica info: www.seres-onlus.org	Osimo	10-11 ottobre 2014	
Corso Educazionale SIOMMMS Aggiornamento in tema di malattie metaboliche dello scheletro info: www.siommmms.it	Ancona	16-17 ottobre 2014	
Focus on: Malattia di Parkinson e Parkinsonismi - 12° edizione info: www.seres-onlus.org	Ancona	17-18 ottobre 2014	
Menti Attive La Ricerca in Riabilitazione nelle Marche info: www.seres-onlus.org	Osimo	28 novembre 2014	
Riabilitazione Cardiologica del grande anziano info: g.ghetti@inrca.it	Ancona	17-21 novembre 2014	
Corso su mesoterapia e infiltrazioni info: www.seres-onlus.org	Osimo	da definire	

con il contributo di:



RGTEN
ORTHOSERVICE
INTERNATIONAL PARTNER

www.roplusten.com



www.abioten.it



www.amgen.it



www.chiesigroup.com



www.emac.it



Ancona - www.fgpsrl.it



Ancona - www.fisiofitness.eu



www.itapharma.it



www.laborest.com



www.msd.com



Ancona - www.ottobock.it



www.spaspa.it



Ancona - www.palestrazenith.it



ISBN 978-88-6068-116-4

