

MENTI ATTIVE

La Ricerca in Riabilitazione nelle Marche



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

Alberto Deales

Mario Neri

Demetrio Postacchini

Maurizio Ricci

Oswaldo Scarpino

Mario Villani

Editorial Staff

Marzio Marcellini

Giacomo Cucchieri

Comunicazioni con la redazione

Cristina Gagliardi, tel. 071 800 3344 • 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 978-88-6068-127-0



MENTI ATTIVE

La Ricerca in Riabilitazione nelle Marche

N.1 Settembre 2017





In collaborazione con:



Editoriale

Cristiano Maria Francucci, Oriano Mercante, Giovanni Riccardi, Renata Caudarella pag. 1

SESSIONE ATTI DEL “XIV CORSO NAZIONALE DI AGGIORNAMENTO
SULLE OSTEOPATIE METABOLICHE 6° CORSO DI AGGIORNAMENTO
OSTEOPOROSI: DALLA FISIOPATOLOGIA AL RUOLO DEL FISIATRA” pag. 3

Mitocondriale e osso

Alberto Falchetti, Roberta Cosso “ 5

Endocrine functions of the Bone-Muscle Unit

Elisa Cairoli, Cristina Eller-Vainicher, Iacopo Chiodini “ 11

Bone loss nelle connettiviti maggiori

Giovanni Minisola “ 17

**Valutazione degli standard di performance clinica nei pazienti
con fratture da fragilità**

Stefania Giordano, Paolo Falaschi “ 21

Osteoartrosi: quali novità

Ombretta Di Munno “ 25

Patologie metaboliche dell'osso e infezione da HIV

Fabio Vescini “ 31

Bisfosfonati orali e rischio di cancro dell'esofago

Renata Caudarella, Elisabetta Rizzoli, Angela Buffa, Saverio Gnudi,
Cristiano Maria Francucci “ 39

Artropatie infiammatorie croniche e Denosumab

Nazzarena Malavolta, Elisa Rossi, Stefania Corvaglia, Angela Buffa, Beatrice Maranini “ 43

Ruolo degli integratori tradizionali nella prevenzione dell'osteoporosi

Stefano Gonnelli, Mario Alessandri, Carla Caffarelli “ 49

Hypoparathyroidism

Letizia Ceccoli, Giovanni Riccardi, Oriano Mercante, Renata Caudarella,
Cristiano Maria Francucci “ 55

Gestione del dolore nella frattura vertebrale sintomatica

Luca Pietrogrande, Emanuela Raimondo “ 59

Il trattamento ortesico nell'osteoporosi

Mario Gionni, Oriano Mercante “ 67

Microbioma intestinale ed effetti dei probiotici sull'omeostasi scheletrica

Daniela Merlotti, Luigi Gennari “ 75

CORSI E CONGRESSI DI INTERESSE RIABILITATIVO pag. 79





Gentili Colleghe e cari Colleghi,
con vivo piacere vi presentiamo il XIV Corso Nazionale di Aggiornamento sulle Osteopatie Metaboliche & 6° Corso di Aggiornamento su “Osteoporosi: dalla fisiopatologia al ruolo del fisiatra” che, per l’anno 2017, sono stati riconosciuti Corsi di Formazione SIOMMMS di 2° livello.



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 all’allungamento dell’età media della popolazione. Appare, quindi, estremamente importante poter individuare precocemente i soggetti più a rischio di frattura. Questo obiettivo è reso attualmente più semplice dall’uso combinato di algoritmi validati e da mezzi diagnostici (densitometria mediante tecnica DXA, TBS, HSA e imaging radiologico) che consentono di valutare non solo il contenuto minerale osseo e la densità minerale ossea, ma anche aspetti qualitativi della microstruttura ossea.



L’obiettivo di questo appuntamento 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 realizzerà, in una prima fase, con un inquadramento su temi di particolare attualità inerenti gli effetti scheletrici delle mitocondriopatie e dell’ossitocina, e sul ruolo dell’unità muscolo scheletrica come organo endocrino. Successivamente, il percorso di formazione sarà integrato da tre sessioni dedicate ad inquadrare gli effetti ossei di alcune problematiche endocrino-metaboliche, reumatologiche e/o geriatriche: regolazione genetica dei livelli di vitamina D, pulsatilità del PTH, obesità, microbiota intestinale, emocromatosi, connettiviti maggiori, vitamina D nei pazienti con HIV/HBV, meccanismi patogenetici e valutazione degli standard di performance clinica della fragilità e possibili errori nella valutazione della densitometria ossea mediante DXA. Inoltre, 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 che si confronteranno con otto tutors su aspetti clinici preordinati della durata di 45’ ognuno (6 ore di didattica frontale interattiva). Al termine del Corso saranno presi in considerazione alcuni aspetti terapeutici: bisfosfonati orali e rischio di cancro dell’esofago, denosumab nelle artropatie infiammatorie croniche, integratori tradizionali nella prevenzione dell’osteoporosi, somiglianze e differenze tra vecchi e nuovi farmaci anabolici, gestione del dolore nella frattura vertebrale sintomatica ed opzioni terapeutiche nell’ipoparatiroidismo e nell’osteoartrosi.



Per concludere, ci si augura che questa rivista favorisca una visione integrata della gestione del paziente osteoporotico, che nella pratica clinica è resa ancor più difficile dalla contemporanea presenza di altre comorbidità.

Ringraziamo il Direttivo della SIOMMMS per il riconoscimento accordatoci.

Un grazie altrettanto sincero anche a tutte quelle Aziende che da quattordici anni sono state e sono vicine a questo appuntamento contribuendo fattivamente alla sua realizzazione.

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)

Oriano Mercante

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

Giovanni Riccardi

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)

Sessione

Atti dei Corsi



Mitocondriale e osso

Alberto Falchetti¹, Roberta Cosso²

¹Gruppo Villa Maria, Clinica Villalba, Bologna; ²EndOsMet, Villa Donatello, Firenze

Riassunto. Le malattie mitocondriali rappresentano un gruppo eterogeneo di sindromi cliniche, rare, accomunate da un deficit energetico del metabolismo mitocondriale. In generale, i meccanismi fondamentali di molte malattie comuni sono spesso completamente compresi solo dopo lo studio di malattie più rare, estreme, aventi caratteristiche fenotipiche simili in alcuni aspetti. In realtà, le malattie rare sono fondamentali per capire come molte malattie comuni si sviluppano e come potrebbero essere prevenute e/o trattate. La prevalenza dei fattori di rischio per una salute ossea compromessa nelle malattie mitocondriali primarie è alta. I mitocondri delle cellule ossee possono fornire una chiave per comprendere la patogenesi delle malattie metaboliche ossee, sia nella fase di modellamento che di rimodellamento e per sviluppare nuove terapie. Nonostante la variabilità nella presentazione clinica, individui con malattia mitocondriale possono essere a rischio per una ridotta salute ossea, specialmente se cronicamente malati, malnutriti e/o immobili. La malattia mitocondriale può aumentare il rischio per endocrinopatie, note influenzare negativamente l'osso, compreso il diabete mellito, che aumentano il rischio di osteopenia-osteoporosi. Nonostante il notevole potenziale onere di osteopenia e osteoporosi in questa popolazione di affetti, e la disponibilità clinica delle terapie anti-osteoporotiche, sistemiche, gli studi sulla salute dell'osso nella malattia mitocondriale sono tuttora carenti.

Parole chiave: malattie mitocondriali, salute ossea, terapie anti-osteoporotiche

Abstract. Mitochondrial diseases are a heterogeneous group of clinical syndromes, rare, united by an energy deficit of mitochondrial metabolism. In general, the fundamental mechanisms of many common diseases are often fully understood only after studying the rarest diseases, extreme phenotypes, sometimes similar. In fact, rare diseases are the key to understanding how many common diseases develop and how they might be prevented and/or treated. The prevalence of risk factors for impaired bone health primary mitochondrial diseases is high. Bone cell mitochondria may provide a key to understanding the pathogenesis of the metabolic bone diseases, both in the shaping of remodeling and to develop new therapies. Despite the variability in clinical presentation, individuals with mitochondrial disease may be at risk for low bone health, especially if chronically ill, malnourished and/or subjects with prolonged or permanent immobilization. Mitochondrial disease may increase the risk for endocrine disorders, notes adversely affect bone, including diabetes mellitus, which increase the risk of osteopenia-osteoporosis. Despite the potential burden of osteopenia and osteoporosis in this population of patients, and the availability of clinical therapies, systemic studies on osteoporotic bone health in mitochondrial disease are still lacking.

Keywords: mitochondrial diseases, bone health, osteoporotic clinical therapies

INTRODUZIONE

Importanza delle malattie rare nella salute degli umani

Nel 1928, Sir Archibald Garrod ha coniato il termine di "errori congeniti del metabolismo", esemplificando come "lo studio degli esperimenti della natura sia di particolare valore perché molte lezioni che le malattie rare ci possono insegnare non potrebbero essere

apprese in altri modi".

Le malattie rare non sono poi così rare. Circa, 25 milioni di americani del Nord e 30 milioni di europei sono attualmente colpiti da una delle 5.000-8.000 malattie rare conosciute, la maggior parte delle quali sono di origine genetica. L'Unione europea (UE) definisce una malattia rara come una patologia che colpisce meno di cinque individui su 10.000 persone. Circa quasi 5 nuove malattie rare sono descritte

in letteratura medica ogni settimana. Singolarmente, ciascuna malattia colpisce meno dello 0,1% della popolazione, ma, tuttavia, prese insieme, il 17% sarà influenzato da una malattia rara a un certo punto della vita. Ciò equivale a 3 milioni di persone nel Regno Unito, 30 milioni in Europa e 350 milioni in tutto il mondo. Possono, quindi, rappresentare un grande problema di salute pubblica!

Perché le malattie rare sono fondamentali?

In generale, i meccanismi fondamentali di molte malattie comuni sono spesso completamente compresi solo dopo lo studio di malattie più rare, estreme, aventi caratteristiche fenotipiche simili in alcuni aspetti. In realtà, le malattie rare sono fondamentali per capire come molte malattie comuni si sviluppano e come potrebbero essere prevenute e/o trattate.

E' ben noto che l'identificazione di una mutazione-malattia sia considerata benefica, perché fornisce gli strumenti per valutare i meccanismi patogenetici della malattia stessa e, infine, la progettazione della prevenzione e la sua terapia. La ricerca nel background molecolare di molti disturbi rari ha anche fornito alla comunità scientifica varie nuove strategie per l'identificazione di geni-malattia e nuova comprensione di vie metaboliche e processi biologici.

Di conseguenza, la ricerca di base, traslazionale e clinica, in queste malattie rare, ha offerto nuove intuizioni e scoperto potenziali trattamenti per le condizioni croniche, come i disturbi del metabolismo osseo, che colpiscono tante persone nel mondo.

Recenti studi sulle malattie metaboliche rare dimostrano che non solo si possono alleviare le sofferenze dei pazienti affetti da malattie rare, ma anche fornire informazioni preziose sui processi biologici di rilevanza per altre condizioni, più comuni. Tuttavia, i geni associati a malattie complesse sono sotto una selezione più positiva delle malattie genetiche stesse e possono mostrare anche più recenti origini evolutive.

Così, ciò che abbiamo imparato, e continuiamo ad apprendere, dalle malattie rare, spesso ha un profondo effetto per comprendere le condizioni più comuni.

Malattie mitocondriali

Le malattie mitocondriali rappresentano un gruppo eterogeneo di sindromi cliniche accomunate da un deficit energetico del metabolismo mitocondriale. Nonostante il mitocondrio sia sede di varie vie metaboliche fondamentali, per malattie mitocondriali in

senso stretto s'intendono le sindromi associate al deficit della fosforilazione ossidativa (OXPHOS).

Poiché i mitocondri sono presenti in tutti i tessuti, le malattie mitocondriali possono teoricamente colpire qualsiasi organo. Più spesso, però, interessano le cellule muscolari e quelle nervose, data la maggiore richiesta di ATP di questi tessuti, specie durante lo sviluppo. Per la localizzazione specifica che spesso vanno ad assumere, le malattie mitocondriali sono definite come neuro-mio-patie mitocondriali.

Le malattie mitocondriali possono essere causate da mutazioni del DNA mitocondriale. Alcune di esse colpiscono un determinato organo (ad esempio la LHON, Neuropatia ottica ereditaria di Leber, che coinvolge sostanzialmente l'occhio), ma molte altre riguardano un intero sistema e spesso si presentano con disfunzioni neuro-miopatiche associate.

Tali malattie possono manifestarsi a qualsiasi età, con una maggiore incidenza in quella dello sviluppo puberale, dovuta al maggior consumo energetico.

Generalmente, da un punto di vista di fenotipo biochimico, la concentrazione di acido lattico nel siero di pazienti affetti da miopatie mitocondriali è più elevata, poiché l'acido lattico si accumula nei tessuti muscolari quando la respirazione mitocondriale è insufficiente.

La classificazione più utilizzata delle malattie mitocondriali è quella genetica, ma il suo limite principale consiste nel fatto che non in tutti i pazienti con malattia mitocondriale si riesce a giungere a una diagnosi genetica precisa. Questo sia per la variabilità delle manifestazioni cliniche delle malattie mitocondriali, che rende spesso difficile correlare un dato quadro a una precisa causa genetica, sia per l'estrema rarità di alcune delle specifiche alterazioni genetiche singolarmente considerate (molte delle quali devono ancora essere scoperte).

Ciò nonostante, si possono sommariamente distinguere due grandi gruppi nosologici a seconda che il difetto genetico sia localizzato nel DNA mitocondriale (quadri clinici sporadici o a ereditarietà matrilineare) o nel DNA nucleare (quadri a ereditarietà mendeliana).

Comunque, si possono distinguere pazienti con malattia mitocondriale in alcuni grandi "raggruppamenti" che riuniscono soggetti fra loro simili dal punto di vista clinico e d'interessamento di diversi organi o apparati, che però possono presentare mutazioni diverse, anche in geni differenti. Una simile suddivisione dei pazienti (insieme alla classificazione per

fenotipo clinico) può consentire di prendere in considerazione anche quei casi sospetti di malattia mitocondriale in cui però non sia stata ancora individuata alcuna mutazione genetica. Infine, una simile classificazione per “apparati” potrà essere, inoltre, utile dal punto di vista operativo, permettendo una suddivisione dei pazienti per “intensità di cure” necessarie.

Più recentemente, un crescente corpo di ricerca ha iniziato a scoprire aspetti della biologia mitocondriale, oltre la produzione di energia, tra cui il rimodellamento trascrizionale all'interno del nucleo, la dinamica mitocondriale e il controllo di qualità, la comunicazione inter-mitocondriale, il trasferimento inter-cellulare dei mitocondri, la regolazione mitocondriale dei processi infiammatori e della funzione immunitaria, la regolazione mitocondriale delle funzioni cerebrali e la modulazione di processi fisiologici sistemici attraverso sistemi d'organo. Le funzioni mitocondriali rispondono a un numero di segnali genetici, metabolici, neuroendocrini sottoponendosi a cambiamenti funzionali e morfologici e a loro volta generano segnali che influenzano un gran numero di funzioni cellulari che contribuiscono alla complessità della malattia. Questo pone i mitocondri in una posizione privilegiata, come un “portale” all'intersezione della cellula e il relativo ambiente. Poiché contengono numerosi componenti potenzialmente trattabili farmacologicamente^[1,2], i mitocondri forniscono un numero insolito di opportunità, e di sfide, per tradurre le scoperte derivanti in interventi terapeutici^[3].

Esistono fattori di rischio per una ridotta salute ossea nelle malattie mitocondriali?

La prevalenza dei fattori di rischio per una salute ossea compromessa nelle malattie mitocondriali primarie è alta. Come parte di una cura di appoggio, i medici dovrebbero iniziare a studiare i fattori di rischio modificabili per ottimizzare la salute delle ossa, con una soglia bassa per la valutazione dei sintomi clinici che potrebbero suggerire la frattura da fragilità, occulta.

Nonostante la considerevole variabilità nella presentazione clinica, gli individui con la malattia mitocondriale possono essere a rischio per una ridotta salute dell'osso, specialmente se sono cronicamente malati, malnutriti e/o immobili. La malattia mitocondriale può, inoltre, aumentare il rischio per condizioni endocrine che sono note per influenzare negativamente l'osso, compreso il diabete mellito, l'ipoparatiroidismo, il deficit di ormone

della crescita e l'ipogonadismo^[4,5], così come altre malattie che aumentano il rischio di osteopenia e osteoporosi, come l'acidosi tubolare renale e la malattia epatica, acuta o cronica. Attualmente, la nostra comprensione della salute dell'osso nelle malattie mitocondriali è limitata e deriva principalmente da studi di casi di bambini con malattie mitocondriali e compromessa salute ossea. Ad esempio, è stato descritto un bambino di cinque anni con sindrome Kearns-Sayre (KSS) che ha sviluppato rachitismo con deformità ossee e fratture, con una salute muscolo-scheletrica che si è deteriorata a tal punto che ha perso la capacità di camminare^[6]. Nonostante il notevole potenziale onere di osteopenia e osteoporosi in questa popolazione, e la disponibilità clinica delle terapie anti-osteoporotiche, sistematiche, gli studi sulla salute dell'osso nella malattia mitocondriale sono carenti^[7,8].

Mitocondri e invecchiamento

Appare, quindi, chiaro che alterazioni dei mitocondri, nel senso più lato del termine, possano contribuire alla patogenesi di altre condizioni patologiche, in particolare quelle degenerative che affliggono maggiormente la popolazione che invecchia.

Un ampio spettro di alterazioni nei mitocondri, e del DNA mitocondriale (mtDNA), è stato osservato, con l'invecchiamento, negli animali e nell'uomo. Queste includono: 1) diminuzione della funzione respiratoria mitocondriale; 2) aumento della produzione mitocondriale di specie reattive dell'ossigeno (ROS) ed estensione del danno ossidativo al DNA, proteine e lipidi; 3) l'accumulo di mutazioni puntiformi e su larghe delezioni del mtDNA; e 4) aumentata apoptosi. Studi recenti hanno fornito abbondanti prove per convalidare l'importanza della produzione mitocondriale di ROS nell'invecchiamento. Dall'altra parte, mutazioni somatiche del mtDNA possono causare l'invecchiamento precoce senza aumentare la produzione di ROS. Prendendo questi risultati insieme, si suggerisce come la disfunzione mitocondriale, un maggiore stress ossidativo, il conseguente accumulo di mutazioni del mtDNA, un'alterata espressione di alcuni gruppi di geni e l'apoptosi siano importanti “collaboratori” nell'invecchiamento umano.

Perché parlare di mitocondri ed osso?

Alla luce di quanto brevemente descritto, recenti evidenze collegano la funzione mitocondriale all'attività delle cellule ossee, soprattutto osteoclasti, ma non solo.

I mitocondri delle cellule ossee possono fornire

una chiave per la comprensione della patogenesi delle malattie metaboliche ossee, sia nella fase di modellamento (infanzia, adolescenza, giovani adulti) che nel “bone remodeling” (adulto, donna in post-menopausa, anziani), e per lo sviluppo di nuove opzioni di trattamento.

E' ben noto come si assista ad una riduzione del numero di osteociti per aumento dello stress ossidativo età-dipendente. La produzione di H_2O_2 , e numerose altre specie reattive dell'ossigeno, generate durante il metabolismo aerobico all'interno dei mitocondri, aumenta con l'avanzare dell'età. Tale incremento è amplificato dalla fosforilazione di p66, che ossida il citocromo c ridotto, rilasciato dalla catena di trasferimento di elettroni e apre il poro nucleare di transizione di permeabilità, portando ad apoptosi. Le cellule tentano di contrastare gli effetti negativi dello stress ossidativo con diversi meccanismi, compreso un aumento di diversi tipi di autofagia, stimolata dall'attivazione di fattori di trascrizione come FoxO3 e NF- κ B. Il fallimento dell'autofagia con l'età contribuisce ulteriormente alla scomparsa delle cellule. Inoltre, con l'avanzare dell'età, cellule con lunga vita post-mitotica non riescono a mantenere la barriera di diffusione dei pori nucleari, con risultato di “leakness” causata dall'ossidazione di nucleoporine, come Nup-93. Radicali liberi sono coinvolti anche nell'apoptosi degli osteoblasti e nell'osteoclastogenesi e, quindi, nel riassorbimento osseo, come mostrato in diversi studi *in vitro* e su animali.

Infine, sappiamo bene come lo stress ossidativo antagonizzi la via Wnt, necessaria per una corretta osteoblastogenesi, nei precursori degli osteoblasti (topi). Lo stress ossidativo è quindi un importante fattore patogenetico della perdita ossea legata all'età ed all'insulino-resistenza, piuttosto frequente nella popolazione più anziana e in quella obesa, con riduzione del numero degli osteoblasti e, conseguentemente, della formazione ossea.

Situazioni caratterizzate da un eccessivo accumulo/formazione di glucosio (iperglicemia), di prodotti contenenti ROS e AGEs hanno effetti negativi sulla maturazione delle molecole collageniche, alterandone la stabilità e le proprietà chimico-fisiche, quali l'elasticità e la deformabilità. Il percorso di formazione della reticolazione del collagene dipende dalle attività della lisina-idrossilasi e lisil-ossidasi che regolano la reazione (reticolazione enzimatica). Il primo passo per la formazione, a tutte le età, è la glicazione non enzimatica, ossidazione, o glicossidazione tra i residui di lisina o idrossilisina e lo zucchero. La formazione, non enzimatica,

di cross-link con gli AGEs deteriora le funzioni biologiche e meccaniche ossee. Le cellule staminali mesenchimali (MSC) del midollo osseo, gli OBL e OCL, esprimono i recettori degli AGEs, RAGEs, che possono legare gli AGEs con elevata affinità, alterando la normale omeostasi cellulare. Il legame AGE/RAGE riduce il potenziale osteogenico delle MSC, inibisce la capacità di formazione ossea osteoblastica e induce una diminuzione a lungo termine del reclutamento e dell'attività di riassorbimento osseo degli OCL. Complessivamente, questi effetti cellulari degli AGEs deprimono il turnover osseo e, quindi, inducono un ancor maggiore accumulo degli AGEs stessi.

Al di là di fattori clinici di rischio, ci può essere anche un effetto negativo diretto della malattia mitocondriale a livello della maturazione e del turnover scheletrico. Gli osteoclasti sono ricchi di mitocondri e la disponibilità di energia sembra interessare le loro capacità riassorbitive^[9]. L'attività della citocromo c ossidasi, complesso IV della catena respiratoria mitocondriale, è stata indicata regolare l'attività di osteoclasti necessaria per il “bone remodeling” adattivo^[9].

MODELLI ANIMALI E UMANI

Topi che esprimono una difettosa polimerasi del DNA mitocondriale (PolgA)^[10] sono modelli della corrispondente malattia nell'uomo. Topi omozigoti knock-in con versione deficitaria di PolgA (subunità catalitica della polimerasi del DNA mitocondriale) sviluppano cifosi e osteoporosi.

In particolare, in un modello murino di malattie mitocondriali correlate alla POLG, sono stati trovati osteoblasti con disfunzione della catena respiratoria e gli animali avevano una compromessa salute ossea^[11].

Un altro approccio, per comprendere il ruolo dei mitocondri nella salute ossea, è la ricerca di difetti bioenergetici in individui apparentemente sani con fratture patologiche. Uno studio ha esaminato il genoma mitocondriale da 15 campioni di sangue di soggetti maschi con fratture vertebrali e trovata una nuova delezione del DNA mitocondriale di 3,7 kb, che comprendeva geni codificanti le subunità del complesso I della catena respiratoria mitocondriale, in due di questi pazienti^[12]. Inoltre è stato suggerito che l'osteoporosi, a causa dell'invecchiamento, potrebbe essere in parte attribuibile all'accumulo di mutazioni del DNA mitocondriale^[13].

Un recente studio^[14] non è stato in grado d'isolare gli effetti diretti da quelli indiretti

della disfunzione mitocondriale sull'osso legati a co-morbilità e farmaci. Tuttavia, in accordo al corpo crescente di letteratura sul ruolo dei mitocondri nella salute scheletrica, potremmo aspettarci che una disfunzione mitocondriale eserciti un effetto indipendente, negativo sull'osso; studi futuri dovranno affrontare questo importante problema.

Sempre in questo studio, le fratture erano presenti nel 14% dei soggetti inclusi. Nel 55% è stata notata una prima frattura verificatasi prima dell'età di 9 anni. La distribuzione dell'età e l'esposizione di qualsiasi coorte sostanzialmente influenzerà il tasso di frattura previsto, come si evince dai valori d'incidenza di frattura senile nelle popolazioni di riferimento^[15]. Anche se al momento non ci sono altri grandi studi che riferiscano le fratture in individui con malattia mitocondriale, i tassi di frattura possono essere esaminati per confronto in altre patologie.

Ad esempio, anche pazienti con atassia di Friedrich (FRDA) sviluppano una malattia neurologica, DM, e mobilità limitata. In uno studio su 28 soggetti con FRDA, si descrive che il 21% ha avuto una storia di fratture e la stessa percentuale ha avuto un valore di Z score di -2.0 DS di BMD^[16]. Uno studio retrospettivo, con 221 pazienti con spina bifida (età 2-58 anni) ha documentato 42 fratture^[17], ottenendo un tasso simile come osservato nello studio recente di Gandhi SS et al. (19% vs. 20%, rispettivamente^[14]. Similmente agli individui con miopatie mitocondriali, ragazzi con la distrofia muscolare di Duchenne (DMD) hanno una ridotta forza muscolare che può predisporre alle cadute, così come alle fratture e a una cattiva salute dell'osso. Uno studio "cross-sectional" nella DMD (età media 12 anni) riporta un tasso di frattura, nella vita, del 21^[18].

Questi studi suggeriscono tassi relativamente comparabili di ridotta salute ossea e fratture in altre condizioni.

Il tasso di eccesso di epilessia nella malattia mitocondriale merita una considerazione a parte. I pazienti con epilessia hanno multipli fattori di rischio per osteoporosi e fratture, tra cui le cadute indotte dall'epilessia stessa, i farmaci anti-epilettici, l'immobilità, un basso IMC e un aumento della prevalenza di co-morbilità endocrine, tra cui la carenza di GH e ipotiroidismo^[19]. Uno studio recente ha valutato fattori di rischio per ridotta salute ossea in 260 pazienti con epilessia (non necessariamente legate a malattia mitocondriale) e trovato che il 11% ha osteoporosi e 38% ha avuto almeno una frattura nella vita^[20]. Il 52% di quei pazienti che

aveva fatto la DXA dimostrava una BMD ridotta. Una percentuale significativa di pazienti con malattia mitocondriale primaria ha un'importante scoliosi/cifosi che può influenzare anche la BMD e la sua valutazione clinica. Molti studi hanno descritto che all'aumentare del grado della curva spinale, la BMD diminuisce^[21,22]. La presenza di curvatura spinale dovrebbe essere presa in considerazione quando si valutano fattori di rischio per una ridotta salute dell'osso.

FATTORI DI RISCHIO "MITOCONDRIALI" PER UNA CATTIVA SALUTE OSSEA: MITOCONDRIOPATIE SECONDARIE

Danni indotti da carenze/utilizzo di farmaci con impatto negativo sulla salute ossea

Poiché la carenza di vitamina D è un fattore di rischio, modificabile, per una scarsa salute dell'osso, strategie di replezione con vitamina D^[23] possono richiedere un'attenzione più dedicata, con titolazione individualizzata in questa popolazione. Inoltre, ci possono essere vantaggi, al di là della salute dell'osso, per raggiungere adeguati livelli di vitamina D, compresa una migliore capacità di fosforilazione ossidativa muscolare^[24]. Il Diabete mellito (DM) è un altro importante fattore di rischio per l'osteopatia nonché uno delle più comuni manifestazioni endocrine primarie di malattia mitocondriale^[25,26]. Meccanismi multipli sono stati suggeriti per l'associazione tra DM e osteopatia. Per esempio, l'accumulo di AGEs può causare l'apoptosi degli osteoblasti e diminuire la formazione dell'osso^[27]. In pazienti affetti, un'attenzione particolare della gestione del DM, compresa la sorveglianza per i potenziali effetti sull'osso, deve essere garantita.

Molti farmaci aumentano il rischio d'osteoporosi^[28]. I glucocorticoidi sistemici e gli anticonvulsivanti sono spesso utilizzati in soggetti con mitocondriopatie e ciascuno di questi farmaci è stato indicato per avere effetti deleteri sul turnover osseo^[29]. Un turnover osseo anormale può influenzare negativamente la qualità dell'osso in maniera che non si riflette nella BMD valutata con DXA ma può, tuttavia, aumentare il rischio di frattura.

Terapie anti-riassorbitive e/o anabolizzanti possono essere considerate per i pazienti con grave osteopenia o osteoporosi. I bisfosfonati sono un pilastro della terapia dell'osteoporosi, ma c'è un'evidenza limitata di conoscenza base nella malattia mitocondriale, in particolare nei bambini.

La sicurezza, la tollerabilità e l'efficacia di

terapie anti-osteoporotiche nei sottotipi d'età e di malattia mitocondriale sono aree importanti per studi futuri.

BIBLIOGRAFIA

1. Andreux PA et al (2013) Auwerx J. Pharmacological approaches to restore mitochondrial function. *Nat Rev Drug Discov.*;12(6):465-83.
2. Wang, W., Karamanlidis, G., Tian, R., 2016. Novel targets for mitochondrial medicine. *Sci. Transl. Med.* 8, 323-326.
3. Hersh, S.P. (2014). Fast-tracking the development of effective therapeutics in mitochondrial medicine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 96, 641-643.
4. Harvey JN, Barnett D (1992) Endocrine dysfunction in Kearns-Sayre syndrome. *Clin Endocrinol* 37(1):97-103.
5. Mirza F, Canalis E (2015) Management of endocrine disease: secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol.* 173(3):R131-R151.
6. Tzoufi M et al (2013) A rare case report of simultaneous presentation of myopathy, Addison's disease, primary hypoparathyroidism, and Fanconi syndrome in a child diagnosed with Kearns-Sayre syndrome. *Eur J Pediatr* 172(4):557-561.
7. Cholley F et al (2001) Mitochondrial respiratory chain deficiency revealed by hypothermia. *Neuropediatrics* 32(2):104-106.
8. De Block CE et al (2004) A novel 7301-bp deletion in mitochondrial DNA in a patient with Kearns-Sayre syndrome, diabetes mellitus, and primary amenorrhoea. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 112(2):80-83;
9. Miyazaki Tet al (2003) Regulation of cytochrome c oxidase activity by c-Src in osteoclasts. *J Cell Biol* 160(5):709-718.
10. Trifunovic A et al (2004) Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase. *Nature* 429(6990):417-423.
11. Dobson PF et al (2016) Unique quadruple immunofluorescence assay demonstrates mitochondrial respiratory chain dysfunction in osteoblasts of aged and PolgA(-/-) mice. *Sci Rep* 6:31907.
12. Varanasi SS et al (1999) Mitochondrial DNA deletion associated oxidative stress and severe male osteoporosis. *Osteoporos Int* 10(2):143-149.
13. Papiha SS et al (1998) Age related somatic mitochondrial DNA deletions in bone. *J Clin Pathol* 51(2):117-120.
14. Gandhi SS et al. Risk factors for poor bone health in primary mitochondrial disease. *J Inherit Metab Dis.* 2017 Apr 27.
15. Weber DR et al (2015) Type 1 diabetes is associated with an increased risk of fracture across the life span: a population-based cohort study using the health improvement network (THIN). *Diabetes Care* 38(10):1913-1920.
16. Eigentler A et al (2014) Low bone mineral density in Friedreich ataxia. *Cerebellum* 13(5):549-557.
17. Dosa NP et al (2007) Incidence, prevalence, and characteristics of fractures in children, adolescents, and adults with spina bifida. *J Spinal Cord Med* 30(Suppl 1):S5-S9.
18. McDonald DG et al (2002) Fracture prevalence in Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 44(10):695-698.
19. Wei SH, Lee WT (2015) Comorbidity of childhood epilepsy. *J Formos Med Assoc* 114(11):1031-1038.
20. Fedorenko M et al (2015) Survey of risk factors for osteoporosis and osteoprotective behaviors among patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 45:217-222.
21. Pavlovic A et al (2013) Relationship of thoracic kyphosis and lumbar lordosis to bone mineral density in women. *Osteoporos Int* 24(8):2269-2273.
22. Sadat-Ali M et al (2008) Does scoliosis causes low bone mass? A comparative study between siblings. *Eur Spine J* 17(7):944-947.
23. Misra M et al (2008) Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 122(2):398-417.
24. Sinha A et al (2013) Improving the vitamin D status of vitamin D deficient adults is associated with improved mitochondrial oxidative function in skeletal muscle. *J Clin Endocrinol Metab* 98(3):E509-E513.
25. Schaefer AM et al (2013) Endocrine disorders in mitochondrial disease. *Mol Cell Endocrinol* 379(1-2):2-11.
26. Whittaker RG et al (2007) Prevalence and progression of diabetes in mitochondrial disease. *Diabetologia* 50(10):2085-2089.
27. Khan TS, Fraser LA (2015) Type 1 diabetes and osteoporosis: from molecular pathways to bone phenotype. *J Osteoporos* 2015:174-186.
28. Panday K et al (2014) Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 6(5):185-202.
29. Toth M and Grossman A (2013) Glucocorticoid-induced osteoporosis: lessons from Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 79(1):1-11.

Endocrine functions of the Bone-Muscle Unit

Elisa Cairolì, Cristina Eller-Vainicher, Iacopo Chiodini

Unità Operativa di Endocrinologia, Fondazione IRCCS Cà Granda, Milano

Riassunto. Questa review riassume le recenti evidenze della letteratura che mostrano come osso e muscolo striato possano influenzare diversi processi fisiologici attraverso la secrezione di diversi ormoni. Il tessuto osseo produce osteocalcina, il fattore di crescita fibroblastico 23 e la lipocalina-2 influenzando la funzione del tessuto adiposo, del rene, dei testicoli, del pancreas e dell'ipotalamo e quindi controllando la secrezione insulinica e l'insulino-resistenza, la funzione riproduttiva, il metabolismo dei fosfati, l'accumulo di grasso e l'appetito. Il muscolo striato produce miostatina, irisina e interleuchina-6, che agiscono controllando il metabolismo scheletrico stesso, ma anche il tessuto adipocitario ed il metabolismo glicidico. Al contrario, il rene, il testicolo, il tessuto adiposo, il pancreas endocrino ed il sistema nervoso simpatico agiscono sul tessuto scheletrico completando il sistema di feed-back tipico delle ghiandole endocrine. In generale, queste recenti evidenze dimostrano come l'unità muscolo-osso debba essere considerata un organo endocrino a tutti gli effetti.

Parole chiave: unità osso-muscolo, osteocalcina, miokine, irisina, lipocalina-2, metabolismo

Abstract. This review shows how bone and striated muscles influence several physiological processes in a significant manner, by secreting various hormones. Bone cells secrete osteocalcin, fibroblast growth factor 23, and lipocalin-2, thereby influencing the function of adipose tissue, kidney, testes, endocrine pancreas and hypothalamus and controlling fat accumulation, phosphorous homeostasis, reproductive function, insulin secretion and sensitivity and appetite, respectively. The striated muscle secretes myostatin, irisin and interleukin-6, that may act on bone itself but also on adipose tissue and on the hepatic gluconeogenesis. On the other hand, the feed-back loop is completed by the effects of kidney, testes, adipose tissue, endocrine pancreas and the sympathetic nervous system on bone. Therefore, the bone-muscle unit should be considered as an out-and-out endocrine tissue.

Keywords: bone-muscle unit, osteocalcin, myokine, irisin, lipocalin-2, metabolism

INTRODUCTION

Bone resorption and bone apposition are two aspects of a biphasic physiological process (called bone modeling during childhood and remodeling during adulthood) that require an energetic expenditure. However, the alternation of apposition and resorption fulfills two crucial biological functions: the longitudinal growth of the skeleton during childhood and therefore the ability to stand, walk, and run (bone modeling) and the repair of micro- and macrodamages (i.e. fractures, bone remodeling). These two processes are energetically costly, and, in keeping, the malnutrition leads to a bone growth stops in children and bone mass decreases in adults. If energy intake is so important for bone, it is conceivable, therefore,

that bone could in turn regulate energy metabolism and appetite. In addition, since during the evolution these energetically costly processes came up at a time when food was not easily available, it is possible to hypothesize that bone conferred to animals living on land an evolutionary advantage, linked to the ability to stand, walk, and run, to an increased fertility and, perhaps, to the ability in food searching. On the other hand, considering that bone mass declines in both sexes with the decrease of the gonadal functions, it is arguable that with a feedback mechanisms, bone may in turn regulate fertility.

Besides the endocrine role of bone, in the recent years, even the skeletal muscle has been suggested to potentially play a role in the control of energy storage or consumption in

distal tissues, by secreting several miokines. The possibility even for the muscle tissue to influence energy metabolism is in keeping with the clinical observation that during aging the loss of muscle mass and function is associated with metabolic syndrome, obesity, and type 2 diabetes. Finally, the idea that bone and muscle work together as a functional unit is supported by the finding of the influence of the skeletal muscle on the skeleton. Overall, these considerations justified the rationale for projecting studies focused on the bone-muscle unit as a possible endocrine organ.

BONE AS AN ENDOCRINE ORGAN

Osteocalcin

Osteocalcin is a protein secreted by the osteoblasts in the extracellular bone matrix. The gene encoding osteocalcin starts to be expressed concurrently with bone mineralization. Thanks to the gamma carboxylation of three glutamic acid residues osteocalcin has a high affinity for minerals, while the under-carboxylated or uncarboxylated osteocalcin is secreted in blood and acts as a hormone and it is thought to influence fat, glucose metabolism and male fertility and possibly the cognitive functions. The “hormonal” nature of osteocalcin is supported by the fact that, just like most peptide hormones, the mature osteocalcin is secreted after it has been cleaved from prepro-molecule, that in all species osteocalcin is present in the general circulation in the ng/ml range and, finally, that its secretion follows a circadian rhythm.

In vitro data show that the supernatants of wild-type osteoblasts, but not of fibroblasts, increase the insulin and adiponectin expression of pancreatic β -cells and adipocytes, respectively, without affecting the secretion of other pancreatic β -cells and adipocytes hormones. These data are supported by the finding that the supernatants of Osteocalcin-deficient osteoblasts failed to influence the pancreatic β -cells and adipocytes secretion. Furthermore, the addition of uncarboxylated but not of carboxylated osteocalcin increases insulin and adiponectin secretion in pancreatic β -cells and adipocytes, respectively, suggesting that only the uncarboxylated form of osteocalcin is hormonally active. These observations have been confirmed in human β -cells, in which the addition of uncarboxylated osteocalcin increases the expression of the Insulin gene and of other genes needed for β -cell proliferation. In keeping with the *in vitro* data, *in vivo* studies

show that the insulin secretion and β -cell proliferation are both decreased in Osteocalcin-deficient mice, that show reduced glucose tolerance and insulin sensitivity. On the contrary, gain-of-function experiments in mice suggest that the Osteocalcin overexpression increases insulin secretion, promotes β -cell proliferation and ameliorate glucose tolerance and insulin sensitivity. In keeping, the energy expenditure is significantly decreased in Osteocalcin-deficient and increased in mice overexpressing Osteocalcin. However, it is not possible to exclude that the amelioration of insulin sensitivity could be due to an increased glucose uptake favored by osteocalcin, regardless of insulin secretion.

Summarizing, just like a hormone, the uncarboxylated osteocalcin, produced by bone, enters the general circulation and acts at distal tissues increasing insulin and adiponectin secretion. The feed-back mechanism is completed by the known effects of insulin and adiponectin on osteoblasts. Indeed, insulin in osteoblast inhibits the expression of Osteoprotegerin, an inhibitor of osteoclast differentiation, therefore favoring bone resorption. The low pH present in the resorption lacunae leads to the decarboxylation of osteocalcin and to its release in the general circulation (Ferron et al., 2010). In addition, adiponectin is suggested to regulate of bone formation in mice.

Besides the role of osteocalcin in influencing glucose and fat metabolism, this hormone is thought to influence male fertility. Indeed, uncarboxylated osteocalcin and supernatants of wild-type osteoblast cultures stimulate the secretion of testosterone by Leydig cells of the testes. This is not true for supernatants of Osteocalcin-deficient osteoblasts and in influencing the secretion of estrogens by ovary cells. In keeping with a specific role of uncarboxylated osteocalcin in stimulating the testosterone secretion of Leydig cells, the supernatants of no other mesenchymal cell types could increase testosterone secretion by Leydig cells of the testes, and osteocalcin does not increase the secretion of estradiol, a derivative of testosterone, by Leydig cells.

The available specific loss- and gain-of-function mouse models of osteocalcin function show that male mice lacking osteocalcin have typical features of hypo-testosteronemia, such as increased luteinizing hormone levels, low sperm count and lower weight of the epididymis and testes. Even in this case, the feed-back loop is completed by the known effects of testosterone

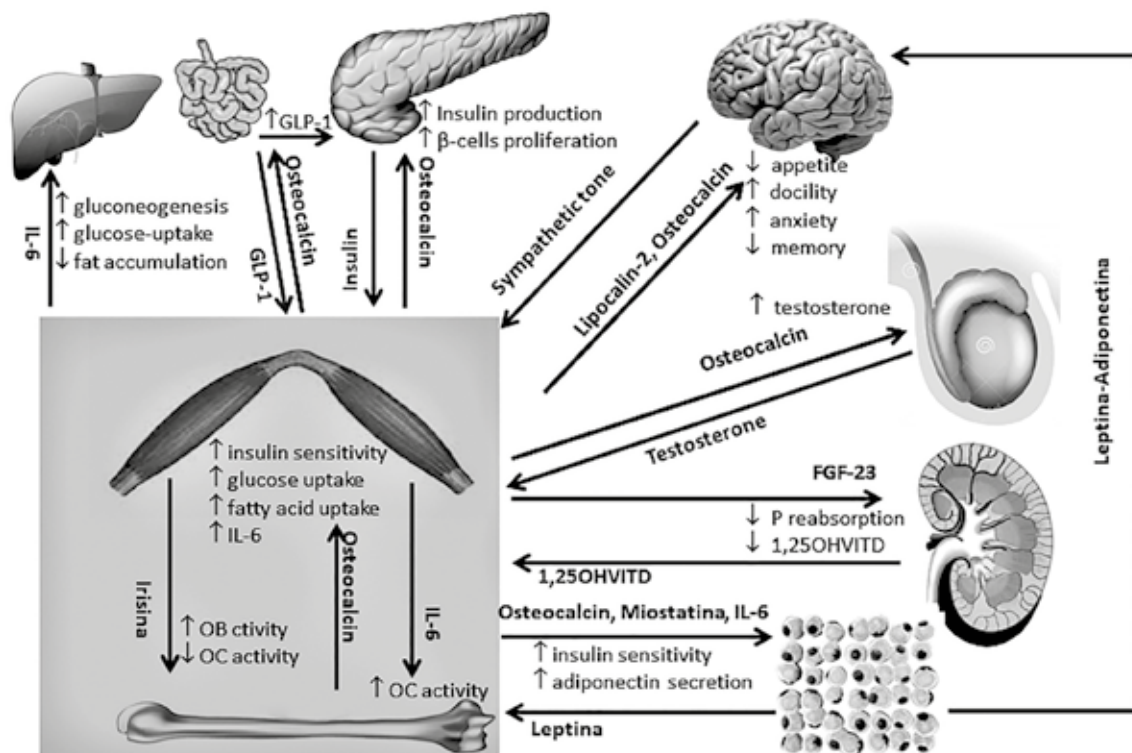
on bone tissue.

Recently a possible role of osteocalcin in influencing the psycho-cognitive functions has been suggested. Osteocalcin-deficient mice, regardless of gender, are markedly more docile than their wildtype littermates. This docile behavior does not seem to be dependent on the low circulating level of testosterone, since it exists even in Osteocalcin-deficient female mice, whose estrogens levels are not influenced by osteocalcin. At variance, the docility of female Osteocalcin-deficient mice seems to be associated with a decrease in the synthesis of all monoamine neurotransmitters and to an increase in GABA. These mice also show severe behavioral phenotypes such as enhanced anxiety and deficit in spatial learning and memory, which can be corrected by the osteocalcin delivery in the brain through intracerebroventricular infusion. Osteocalcin crosses the blood-brain barrier and binds specifically to serotonergic neurons of the raphe

nuclei in the brainstem and to neurons of the CA3 region of the hippocampus and of the dopaminergic nucleus of ventral tegmental area in the midbrain. Of utmost interest, some data suggest that maternally derived osteocalcin crosses the placenta and favors hippocampus development by preventing neuronal apoptosis. Indeed, Osteocalcin-deficient mice exhibit a more severe cognitive deficit when their mothers are also lacking Osteocalcin, while the osteocalcin administration to pregnant Osteocalcin-deficient mothers normalizes the hippocampus development. Therefore, it is conceivable that the maternal osteocalcin could contribute to the regular development of brain and cognitive function of the offspring.

Thus, if brain can be a target organ for the hormonal effects of osteocalcin, it must be considered that the brain itself, by increasing the sympathetic tone, may influence bone, inhibiting bone resorption, and therefore completing the feed-back loop.

Fig.1 - Bone-muscle unit as an endocrine organ: interrelationships of hormones and cytokines produced by the bone and muscle tissues with various systems and organs



The figure summarizes the various influence exerted by hormones produced by bone and muscle on various systems and organs (black arrows). These targets of the bone-muscle hormones are able to close the feed-back loop by secreting various hormones and/or neurotransmitters (red arrows; the action of these hormones on the bone-muscle units are not illustrated). IL-6: interleukin-6; P: phosphorous; 1,25OHVITD: 1,25hydroxyvitaminD; GLP-1: glucagon like peptide-1; OC: osteoclast; OB: osteoblast

There are still some crucial points to be clarified. In particular the identity of the receptor for osteocalcin and whether the

biological relevance of these findings in genetically modified mice could be extended to humans. Some data suggest that osteocalcin

could signal through a G-protein-coupled receptor (GPCR) and in particular of the GPRC6A. Indeed, treating Leydig cells with osteocalcin induces production of cAMP, while it fails to induce tyrosine phosphorylation, ERK activation, or intracellular calcium accumulation. Furthermore, mice lacking *Gprc6a* show metabolic and reproductive alterations similar to those seen in Osteocalcin-deficient mice (Pi et al., 2008) and studies on compound mutant mice lacking one allele of Osteocalcin and one allele of *Gprc6a* confirm that *Gprc6a* mediates the osteocalcin signal in Leydig cells or β -cells. Interestingly, *Gprc6a* is not expressed in any of the brain structures to which osteocalcin binds, and, in keeping, the *Gprc6a*-deficient mice have normal neurotransmitter brain accumulation, hippocampal development and cognitive functions. Thus, the identity of the receptor(s) of osteocalcin in the brain is still unknown. Of utmost importance we also do not know if the administration of osteocalcin could improve cognition in wild-type animals. Given the progressive aging of the general population the possibility of treating or preventing the age-related decline in cognition is a critical question. The fact that the endocrine functions of osteocalcin also exist in humans are supported by the finding that in lean adults, circulating osteocalcin levels are inversely correlated with blood glucose and insulin levels and with body mass index and body fat. Moreover, the use of bisphosphonates, that decrease bone turnover and, thereby osteocalcin levels, has been associated with changes in metabolic indices in postmenopausal women, consistent with observations from animal models. In addition, in a study on 59 patients with testicular insufficiency, 2 individuals harboring a dominant-negative mutation in the GPRC6A extracellular domain were identified, that could not be found in control individuals. Of note, glucose tolerance was also abnormal in both patients. In addition, we still do not know how osteocalcin favors energy expenditure or glucose uptake in peripheral tissues and the possible influence of maternal osteocalcin on glucose homeostasis in the offspring. Indeed, some data show that osteocalcin indirectly promoted insulin secretion by stimulating glucagon-like peptide-1 secretion from the small intestine. It has also been suggested that osteocalcin can also regulate energy metabolism by inducing interleukin 6 (IL-6), a myokine that is rapidly released into the circulation during exercise. Interestingly, as IL-6 may increase bone

resorption, a sort of feed-forward loop can be hypothesized. Finally, the fact that osteocalcin may influence sex steroid synthesis in males but not in females raises the question of whether such a hormone exists in females.

Lipocalin-2

Bone has been recently suggested to be involved in the regulation of appetite. Indeed, lipocalin-2, an adipokine associated with obesity and previously thought to be mainly secreted by adipose tissue, is, in fact, secreted by osteoblasts at levels tenfold higher than in white adipose tissue. Mice lacking lipocalin-2 in adipocytes have no metabolic alterations. At variance, mice with a global deletion of lipocalin-2 or only in osteoblasts show increased appetite, decreased glucose tolerance and insulin sensitivity. In wild-type mice, after re-feeding following an overnight fast, lipocalin-2 levels increase and food intake is suppressed. The gene encoding lipocalin-2, called *Lcn-2*, is upregulated after feeding and limits appetite. Lipocalin is able to cross the blood-brain barrier and to bind the melanocortin 4 receptor (MC4R) in the hypothalamus, which is known to activate the appetite suppressing pathway. Moreover, in lean wild-type mice and in obese leptin-lacking mice the administration of lipocalin-2 leads to a chronic suppression of appetite, suggesting that lipocalin-2 may reverse the negative effect of leptin deficiency.

Fibroblast growth factor 23

The fibroblast growth factor 23 is synthesized by osteocytes and osteoblasts and reaches the general circulation, and acts in the kidney to favor phosphate elimination (Fukumoto and Shimizu, 2011). The human FGF23 gene on chromosome 12p13.3 encodes for a glycoprotein comprising 251 amino acids. The main sources of FGF23 are osteocytes and osteoblasts in the skeleton. The phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome and dentin matrix protein 1 suppress expression of FGF23 in bone, most likely through indirect mechanisms. The secretion of FGF23 is stimulated by phosphate, parathyroid hormone, and by 1,25 hydroxyvitamin D. FGF23 acts independently on renal proximal and distal tubules by binding with its co-receptor Klotho. In renal proximal tubules, FGF23 inhibits phosphate re-uptake and expression of 1 α -hydroxylase and, therefore, the conversion of 25-hydroxy-vitamin D in 1,25 hydroxyvitamin D. In distal tubules, FGF23 increases reabsorption of calcium and sodium, which may indirectly influence heart by

increasing salt and volume retention. Furthermore, FGF23 inhibits PTH secretion in parathyroid glands by a Klotho independent signaling mechanism. Recent evidence also suggests that FGF23 induces cardiomyocytes hypertrophy by a direct, Klotho independent effect. It has recently been suggested a possible autocrine/paracrine role of FGF23 in inhibiting bone mineralization by a Klotho independent suppression of alkaline phosphatase. Overall, FGF23 is a classic example of an hormone that, by involving the kidneys, intestines, bones, and parathyroid glands, ensures an inter-organ communication aimed to regulate the phosphate balance.

SKELTAL MUSCLE AS AN ENDOCRINE ORGAN

The importance of skeletal muscle in the regulation of glucose homeostasis is well known since several years, but the fact that in response to exercise, skeletal muscle is able to act on distal tissues (i.e. liver and adipose tissue) responsible for the energy production is a recent finding. Indeed several recent studies show that many proteins, known as myokines, can act in autocrine, paracrine, and endocrine manners. Several miokines have been described with a possible endocrine function, but here we will summarize data regarding myostatin, interleukin-6 and irisin.

Myostatin

Myostatin (also called growth and differentiation factor-8), is a muscle-specific member of the transforming growth factor- β and acts in an autocrine manner to suppress skeletal muscle growth. Indeed, in several animal models and in humans loss-of-function mutations in Myostatin lead to skeletal muscle hypertrophy, with an increase in the number of myofibers during embryogenesis and in the size of myofibers post-natally. The receptors bounded by myostatin have been well identified. Follistatin is a binding protein that can regulate myostatin action, thereby promoting muscle growth. Besides its autocrine action on muscle tissue, myostatin may act distally to modulate adipose, glucose and bone metabolism. Indeed, mice lacking myostatin have reduced fat mass and insulin resistance and, in keeping, obese individuals have elevated myostatin levels are elevated in obese individuals, although the causal significance of this latter observation remains to be established. Some data suggest that myostatin can also directly modulate bone remodeling by stimulating osteoclast differentiation.

Interleukin-6 (IL-6)

The circulating IL-6 levels are increased during exercise, but since IL-6 is not muscle specific, it is not known which tissue is responsible for this increase. However, IL-6 exerts several function favoring the energy availability and utilization during exercise. Indeed, IL-6 acts on the liver upregulating gluconeogenic genes and in white adipose tissue enhancing lipolysis. During exercise, in addition to favor the production of the nutrients needed by muscle, IL-6 exerts an autocrine action on skeletal muscle by stimulating glucose uptake.

Irisin

Irisin, a myokine secreted by the striated muscle after exercise, and in small amount by adipose tissue, is thought to be associated with increased energy expenditure, thanks to ability to stimulate the browning of white adipose tissue. Indeed, in the first studies in mice with a high-fat diet, the overexpression of the irisin precursor fibronectin type III domain-containing protein 5 (FNDC5) was reported to reduce weight and the glucose and insulin levels and, thereby, insulin resistance. In keeping, irisin levels were found to be increased in obese patients and decreased in patients with type 2 diabetes mellitus. Subsequently, the role of irisin in regulating glucose metabolism has been questioned, and in particular, there are inconsistencies regarding the reliability of measuring the circulating levels of irisin. Therefore, there is the need for accurate methods for irisin measurement in order to ascertain its possible role in regulating glucose metabolism. In addition, the irisin receptor has not been identified to date and the effects of irisin on the endocrine pancreas and appetite centres in the brain have been not investigated. Irisin may also be an important hormone linking the skeletal muscle with the bone tissue functions. Indeed, recombinant irisin at low dose seem to increase bone mineral density, by acting prevalently on the osteoblast lineage and enhancing differentiation and activity of osteoblast. Interestingly, the irisin doses able to influence the bone-forming cells are definitely lower than those needed to cause the browning of fat, suggesting that the bone tissue is more sensitive than the adipose tissue to the irisin action.

CONCLUSIONS

Obviously, male fertility is essential for the survival of any species. However, even the ability to utilize glucose in peripheral tissues

and the cognitive capacity to remember where food and predators are located are crucial, for animals living in a hostile environment such as the one where the first bony vertebrates lived. Therefore, the classical and endocrine functions of bone may have conferred evolutionary advantages. Indeed, by allowing walking and running, bone consented the animals to avoid predators and to find food and, at the same time, by adapting metabolism bone functions contributed to survive in hostile environments. It is evident that, to date, for these bone-muscle secreted hormones more evidences, in particular regarding the identity of their receptors and the possibility of extend the results of the animal studies to humans, are needed. However, studying these cross-talks between the bone-muscle unit and the distal tissue might provide new targets for developing prevention and therapeutic strategies for several chronic diseases such as diabetes, obesity and osteoporosis.

SUGGESTED READING

- Cianferotti L, Brandi ML. Muscle bone-interactions: basic and clinical aspects. *Endocrine* 2014, 45:165-177
- Karsenty G, Olson EN. Bone and muscle endocrine functions: unexpected paradigms of inter-organ communication. *Cell* 164, March 10, 2016.
- Perakakis N et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. *Nat Rev Endocrinol* 2017, 13. 324-337
- Karsenty G, Mera P. Molecular bases of the cross-talk between bone and muscle. *Bone* 2017, epub ahead of print
- Crosstalk between adipokines and myokines in fat browning. *Acta Physiol* 2017, 219:362-381
- Buehring B, Binkley N. Myostatin-The holy Grail for Muscle, Bone and Fat? *Curr Osteoporos Rep* 2013, 11:407-414
- A. Mizokami et al, *Biochemical Pharmacology* 2017, 132:1-8

Bone loss nelle connettiviti maggiori

Giovanni Minisola

Fondazione Ospedale “San Camillo-Forlanini”, Roma

Riassunto. L'Osteoporosi (OP) è una frequente comorbidità delle malattie reumatiche immuno-infiammatorie, tra le quali figurano le connettiviti maggiori rappresentate da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e Sclerosi Sistemica (ScS). La bone loss in corso di LES e ScS è multifattoriale. Il sistema RANKL/RANK/OPG e il segnale WNT con i suoi inibitori sono coinvolti nella patogenesi della perdita ossea in entrambe le malattie. In numerosi studi sono state valutate la Densità Minerale Ossea (BMD), la vitamina D e la frequenza di OP in soggetti con LES; sono stati frequentemente riscontrati bassi valori di BMD e vitamina D, maggiore frequenza di OP e aumento della prevalenza di fratture vertebrali e periferiche. Anche se i risultati di alcuni studi effettuati in passato non hanno dimostrato differenze densitometriche significative tra soggetti con ScS e controlli, altre evidenze più recenti indicano che i pazienti con ScS si caratterizzano per bassi valori di BMD e per la presenza di OP e fratture vertebrali. I farmaci tradizionalmente impiegati per il trattamento dell'OP e la supplementazione con vitamina D trovano spazio nella strategia terapeutica globale delle due malattie.

Parole chiave: lupus eritematoso sistemico, sclerosi sistemica, perdita di massa ossea, osteoporosi, connettiviti

Abstract. Osteoporosis (OP) is a common comorbidity of immune-inflammatory rheumatic diseases, such as Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and Systemic Sclerosis (SSc). Bone loss in SLE and SSc is multifactorial. RANKL/RANK/OPG system and WNT signalling with its inhibitors are involved in the pathogenesis of bone loss in both diseases. Several studies have evaluated Bone Mineral Density (BMD), vitamin D levels and the occurrence of OP in patients with SLE; the results have shown low BMD and vitamin D levels, increased risk of OP and higher prevalence of vertebral and peripheral fractures. As for SSc, even if in the past some studies failed to demonstrate differences between BMD values of patients and BMD values of controls, more recent observations show that this condition is characterized by a lower values of BMD and vitamin D and higher prevalence of OP and vertebral fractures. Traditional agents for OP and vitamin D supplementation should be considered in patients with SLE and SSc.

Keywords: systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, bone loss, osteoporosis, connective tissue diseases

INTRODUZIONE

Una bone loss, sotto forma di Osteopenia e, soprattutto, di Osteoporosi (OP) è di frequente riscontro in corso di malattie reumatiche immuno-infiammatorie, tra le quali figurano le connettiviti maggiori rappresentate da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e Sclerosi Sistemica (ScS). La bone loss può essere complicata da eventi fratturativi.

La perdita ossea rilevabile nei pazienti con LES e ScS è strettamente collegata all'attivazione del sistema immune, al processo infiammatorio associato, alla terapia praticata e a fattori di rischio, alcuni generici e aspecifici, altri strettamente correlati alla malattia.

Indipendentemente dai determinanti dell'attività osteolesiva, l'attivazione del sistema RANKL/RANK/OPG e il coinvolgimento del segnale WNT e dei suoi inibitori giocano un ruolo patogenetico rilevante.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

In numerosi studi sono state valutate la Densità Minerale Ossea (BMD) e la presenza di Osteoporosi (OP) ed è stato verificato che nei soggetti con LES è frequente riscontrare bassi valori di BMD e aumento della prevalenza di OP e di fratture vertebrali e periferiche.

La prevalenza di OP oscilla nelle varie rilevazioni tra 1.4 e 68% mentre quella delle fratture varia

tra 6 e 25^[1]. L'incidenza di fratture sintomatiche è aumentata da 1.2 a 4.7 volte e la prevalenza di fratture morfometriche vertebrali è compresa tra 13.7 e 50%^[2]. L'ampia variabilità delle percentuali è da mettere in relazione, con molta probabilità, a uno o più dei seguenti fattori: età, etnia e sesso dei pazienti considerati, attività di malattia, tipo e durata del trattamento effettuato.

L'aumento del rischio di OP può tuttavia riconoscere altri fattori, come stato menopausale, ridotta esposizione solare, disordini ormonali, disturbi metabolici concomitanti, compromissione funzionale muscolo-scheletrica e ipovitaminosi D^[3].

Riguardo la terapia, un sicuro ruolo osteopenizzante riveste l'impiego dei glucocorticoidi, che nel LES vengono spesso impiegati a dose medio-alte, continuativamente e per molto tempo. Lo stato infiammatorio cronico tipico del LES costituisce un importante fattore aggiuntivo responsabile di perdita ossea. In corso di LES, infatti, sono stati riscontrati alti livelli di LDL ossidate in grado di indurre la produzione di TNF- α e RANKL da parte dei linfociti T e, conseguentemente, l'attivazione dell'osteoclastogenesi e l'inibizione dell'osteoblastogenesi^[4,5].

Molti pazienti con LES hanno una compromissione renale che può indurre un iperparatiroidismo secondario e favorire l'instaurarsi dello stato ipovitaminosico D di frequente riscontro in corso di LES.

Peraltro, un basso livello di vitamina D può dipendere anche dall'impiego di idrossiclorochina, che inibisce la conversione di 25(OH)D in 1,25(OH)₂D riducendo l' α 1-idrossilazione^[1,2].

Numerosi studi hanno dimostrato una correlazione inversa tra durata della malattia e valori sensitometrici. È stato altresì documentato che la riduzione dei livelli di vitamina D correla sia con bassi valori di BMD, sia con l'attività di malattia^[6].

Non vi sono specifiche raccomandazioni per prevenire o contrastare il danno osseo associato alle connettiviti. Indicata è la supplementazione con calcio e vitamina D. Bisfosfonati, Denosumab e Teriparatide rappresentano valide opzioni terapeutiche, da considerare caso per caso, nei soggetti con OP e in quelli con aumento del rischio di frattura. Non esiste alcuna controindicazione formale all'impiego dei farmaci tradizionalmente impiegati per la prevenzione primaria e secondaria dell'OP, nel rispetto della norme prescrittive vigenti e dei criteri di sicurezza previsti per ciascun farmaco.

SCLEROSI SISTEMICA

I pazienti con ScS sono frequentemente affetti da OP che riconosce fattori di rischio specifici, quali lo stato infiammatorio cronico, la ridotta attività fisica, il malassorbimento intestinale, la compromissione renale, l'ipovitaminosi D e la terapia praticata. Inoltre, è stata ipotizzata un'associazione tra presenza ed estensione di calcinosi sottocutanea e riduzione del contenuto di calcio nello scheletro^[7].

Quanto allo stato vitaminico D, sono sempre più frequenti e documentate le segnalazioni di una condizione di ipovitaminosi, verosimilmente multifattoriale e correlata all'attività di malattia, alla sua durata e all'interessamento intestinale e cutaneo^[8,9].

Anche se i risultati di alcuni studi effettuati in passato non hanno dimostrato differenze densitometriche significative tra soggetti con ScS e controlli, altre evidenze più recenti indicano che i pazienti con ScS si caratterizzano per bassi valori di BMD e per elevata frequenza di OP^[8-10]. Peraltro, secondo un'esperienza recente condotta su 106 pazienti consecutivi, prevalentemente di sesso femminile, la ScS sembra essere associata a un rischio modesto di bassa BMD^[11].

Uno studio caso-controllo, che ha indagato anche sull'eventuale presenza di fratture vertebrali, ha dimostrato una più alta prevalenza di OP e di fratture vertebrali in donne in menopausa affette da ScS rispetto al gruppo di controllo; in particolare, la prevalenza di OP nelle pazienti era pari a 22% e non vi erano differenze tra i casi con interessamento cutaneo limitato e quelli con coinvolgimento diffuso^[9]. Risultati sostanzialmente analoghi sono quelli provenienti da uno studio recente su larga scala, che ha preso in considerazione 1.712 pazienti (77.8% donne)^[12]. I risultati di questo studio hanno dimostrato che nei soggetti con ScS è aumentato il rischio di fratture vertebrali e femorali, specie se pazienti di sesso femminile, età avanzata, in trattamento steroideo e con dismotilità intestinale.

Il trattamento della perdita ossea in corso di ScS prevede non solo l'impiego delle risorse farmacologiche comunemente impiegate per il trattamento dell'OP, ma anche indispensabili supplementazioni di vitamina D e specifici provvedimenti dietetici, necessari in ragione del frequente interessamento intestinale e della conseguente compromissione dello stato nutrizionale. Anche la via di somministrazione dei farmaci deve tenere conto della particolare vulnerabilità dell'apparato gastrointestinale dei pazienti con ScS.

CONCLUSIONI

Le malattie reumatiche infiammatorie, per il loro carattere sistemico e per il frequente interessamento extra-articolare, sono molto spesso complicate da perdita ossea e da aumento del rischio di frattura. Nelle connettiviti, e in particolare in quelle maggiori, il coinvolgimento osseo infiammatorio è largamente documentato.

La patogenesi del danno osseo nelle sue molteplici espressioni clinico-radiologiche e l'incremento del rischio di fratture da fragilità riconoscono molte cause. In particolare, oltre allo stato di attività della malattia, vanno considerati anche fattori genetici, metabolici e ormonali.

È verosimile che un'appropriata e tempestiva terapia della specifica connettivite possa avere effetti favorevoli anche sulla perdita ossea. Va comunque considerato che l'impiego di steroidi, specie se protratto e ad alte dosi, rappresenta un importante fattore di rischio addizionale in grado di favorire la bone loss.

BIBLIOGRAFIA

1. Lems WF, Bultink IEM. Systemic lupus erythematosus and fractures. *RMD Open* 2015; 1(Suppl 1):e000069
2. Bultink IEM, Lems WF. Lupus and fractures. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28:426-432
3. Thong B, Olsen NJ. Systemic lupus erythematosus diagnosis and treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56(suppl 1):i3-i13
4. Svenungsson E, Fei GZ, Jensen-Urstad K, de Faire U, Hamsten A, Frostegard J. TNF- α : a link between hypertriglyceridaemia and inflammation in SLE patients with cardiovascular disease. *Lupus* 2003; 12:454-461
5. Frostegard J, Svenungsson E, Wu R, et al. Lipid peroxidation is enhanced in patients with systemic lupus erythematosus and is associated with arterial and renal disease manifestations. *Arthritis Rheum* 2005; 52:192-200
6. Yap KS, Morand EF. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: continued evolution. *Int J Rheum Dis* 2015; 18:242-249
7. Maruotti N, Corrado A, Cantatore FP. Osteoporosis and rheumatic diseases. *Reumatismo* 2014; 66:125-135
8. Avouac J, Koumakis E, Toth E, et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:1871-1878
9. Atteritano M, Sorbara S, Bagnato G, et al. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with systemic sclerosis: a case control study. *PLoS One* 2013; 8:e66991
10. Rios-Fernández R, Callejas-Rubio JL, Fernández-Roldán C, et al. Bone mass and vitamin D in patients with systemic sclerosis from two Spanish regions. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 905-911
11. Caimmi C, Caramaschi P, Barausse G, et al. Bone metabolism in a large cohort of patients with systemic sclerosis. *Calcif Tissue Int* 2016; 99:23-29
12. Lai C-C, Wang S-H, Chen W-S, et al. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with systemic sclerosis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1347-1352



Valutazione degli standard di performance clinica nei pazienti con fratture da fragilità

Stefania Giordano, Paolo Falaschi

UO Geriatria, AOU Sant'Andrea, Sapienza Università di Roma

Riassunto. Ogni anno nel mondo si verificano più di 2,3 milioni di fratture da osteoporosi, tra queste le fratture di femore sono le più gravi: il 25% dei pazienti muore entro un anno, e il 60% è limitato in attività basilari della vita quotidiana. Da questi dati è nata l'esigenza di linee guida condivise per migliorare la qualità della pratica clinica, così nel 2007 in Inghilterra sono nate delle linee guida condivise tra la British Orthopaedic Association e la British Geriatrics Society. Queste linee guida riconoscono 6 standard di valutazione necessari per la migliore pratica clinica: accesso in un reparto di ortopedia entro 4 ore dall'arrivo in Pronto soccorso, intervento chirurgico entro 48 ore, valutazione per ridurre il rischio di lesioni da pressione, supporto medico geriatrico costante, terapia osteometabolica per prevenire ulteriori fratture, valutazione delle cause di caduta ed educazione al paziente per prevenire ulteriori cadute. Contestualmente a queste linee guida è nato anche il "National Hip Fracture Dataset" (NHFD), un progetto nazionale di audit clinico che monitora gli standard clinici. In 10 anni di esperienza, attraverso la pubblicazione dei dati è stato possibile creare un impulso per migliorare i risultati clinici e l'efficacia dei costi in tutto il paese.

Parole chiave: frattura di femore, fratture da fragilità, osteoporosi, multidisciplinarietà, auditing

Abstract. Every year more than 2.3 million fragility fractures occur; among these hip fractures are the most serious: 25% of patients die within a year, and 60% are limited in basic daily life activities. From these alarming data emerged the need for shared guidelines to improve the quality of clinical practice, so in 2007, in England British Orthopaedic Association and the British Geriatrics Society created new shared guidelines. These guidelines recognize 6 standards required for best clinical practice: access to an orthopaedic department within 4 hours of arrival in Emergency department, surgery within 48 hours, evaluation to reduce the risk of pressure injuries, geriatric medical support, osteometabolic therapy to prevent further fractures, assessment of the causes of fall and patient education to prevent further falls. At the same time, the National Hip Fracture Dataset (NHFD), a national clinical audit project that monitors clinical standards, was also developed. In 10 years of experience, through the publication of data, it has been possible to create an impulse to continuously improve the clinical performance and cost effectiveness across the country.

Keywords: hip fracture, fragility fractures, osteoporosis, multidisciplinary, auditing

Ogni anno nel mondo si verificano più di 2,3 milioni di fratture da osteoporosi che si prevede diventeranno 6,2 milioni nel 2050 sarà quindi necessario un aumento dei posti letto dedicati ad accogliere questo crescente numero di pazienti anziani fratturati^[1].

Le fratture di femore (FF) hanno una mortalità annua elevata: circa il 25% dei pazienti muore entro un anno dall'evento e questa percentuale cresce con l'aumentare dell'età. La mortalità a lungo termine è sicuramente correlata all'insorgenza di disabilità in seguito alla FF: infatti ad 1 anno dalla frattura il 40% non è in grado di camminare autonomamente, il 60% è limitato in attività basilari della vita quotidiana

e l'80% non può effettuare le attività più complesse della vita quotidiana, circa il 50% di questi pazienti non autosufficienti viene istituzionalizzato^[2]. Rilevante è anche il rischio assoluto di incorrere in una seconda FF che in vari studi è risultato essere compreso tra il 13 e il 25%, o in successive fratture in altre sedi^[3,4]. Uno studio pubblicato nel febbraio 2008 sul Sole 24 Ore Sanità ad opera del "The European House-Ambrosetti" ha dimostrato come nei pazienti vivi ad un anno dalla frattura di femore il rischio di incorrere in una seconda frattura è del 25%^[5]. Uno studio pubblicato nel 2005 che valutava i costi delle FF in Italia negli anziani >65 ha stimato un costo totale di circa 1 miliardo

e 100 milioni, di cui: 394 milioni relativi ai costi del ricovero ospedaliero, 412 milioni relativi ai costi di 1 mese di riabilitazione, 108 milioni relativi ai costi sociali (pensioni di invalidità ed accompagnamento, etc.) e 183 milioni di costi indiretti^[6].

Da questi dati allarmanti è nata l'esigenza di linee guida condivise per migliorare la qualità della pratica clinica, riducendo gli outcome avversi. L'Inghilterra è stata la prima nazione a muoversi in questa direzione e nel 2007 la British Orthopaedic Association ha pubblicato delle linee guida condivise con la British Geriatric Society e supportate anche da Age Anaesthesia Association, Faculty of Public Health, National Osteoporosis Society, Royal College of Nursing, Society for Endocrinology, sulla gestione dei pazienti con frattura di femore. Queste linee guida riconoscono 6 standard di valutazione necessari per la migliore

pratica clinica e sono: accesso in un reparto di ortopedia entro 4 ore dall'arrivo in Pronto soccorso, intervento chirurgico entro 48 ore, valutazione per ridurre il rischio di lesioni da pressione, supporto medico geriatrico costante, terapia osteometabolica per prevenire ulteriori fratture, valutazione delle cause di caduta ed educazione al paziente per prevenire ulteriori cadute^[7,8].

Diversi studi suggeriscono che una chirurgia precoce è associata ad un minore rischio di morte e ad un tasso più basso di polmonite postoperatoria e lesioni da pressione tra i pazienti anziani con frattura di femore, e quindi una riduzione dei ritardi può ridurre la mortalità e le complicazioni^[9]. Nel 2011 la società di anestesia di Gran Bretagna e Irlanda, proprio con l'obiettivo di ridurre i ritardi ha stilato una lista degli unici motivi per cui è accettabile ritardare un intervento (Tab.1)^[10].

Tab.1 - Motivi accettabili ed inaccettabili per posticipare un intervento chirurgico per frattura di femore (modificata da Griffiths R et al, 2012)

Motivi accettabili	Motivi inaccettabili
Emoglobina <8 g/dl	Mancanza di strutture o sala operatoria
Na <120 o >150 mmol/L, K <2.8 o > 6 mmol/L	Aspettare ecocardiografia
Diabete non controllato	Mancanza di esperienza chirurgica
Scompenso cardiaco acuto	Anomalie elettrolitiche minori
Aritmia con frequenza cardiaca ventricolare >120	
Infezione polmonari con sepsi	
Coagulopatia reversibile	

La valutazione del rischio di sviluppare lesioni da pressione, e l'utilizzo di presidi ove necessario ma soprattutto una mobilitazione precoce sono fondamentali per una buona pratica clinica. Nella valutazione del rischio hanno un ruolo importante lo stato cognitivo, il Body Mass Index (BMI), la durata del ricovero, la durata della degenza in PS, ritardo nell'intervento chirurgico^[11]

La coogestione ortogeriatrica dei pazienti anziani con frattura di femore è il presupposto fondamentale ed irrinunciabile per la cura migliore di questi pazienti. Infatti si tratta spesso di anziani fragili con polipatologia e polifarmaco terapia che richiedono l'attenzione di un clinico esperto. Infatti la comorbidità è un fattore prognostico sfavorevole: all'aumentare del numero di comorbidità aumenta esponenzialmente la mortalità a 30 giorni. Per ridurre la mortalità, l'attenzione deve concentrarsi sull'ottimizzazione dello stato di salute preoperatoria, prevenendo le complicazioni postoperatorie e, quando queste complicanze si sviluppano, fornire un'assistenza medica specialistica ottimale^[12].

La presenza di una frattura è un fattore di

rischio importante per una ulteriore frattura. Diverse metanalisi stabiliscono il rischio di rifratturazione a circa il doppio rispetto alla popolazione generale^[13,14]. Inoltre il rischio di una frattura successiva immediatamente dopo una frattura osteoporotica è più alto immediatamente dopo l'evento e per questo un intervento molto precoce immediatamente dopo le fratture è necessario per evitare fratture ricorrenti^[15]. Ma nonostante queste evidenze il tasso di trattamento dopo una frattura di femore rimane basso^[16].

Per poter trattare una patologia è fondamentale porre la corretta diagnosi, e nel caso dell'osteoporosi è fondamentale oltre all'esecuzione della MOC lombare e femorale, eseguire degli esami ematici che consentono di escludere la maggior parte delle cause secondarie di osteoporosi. Le linee guida italiane intersocietarie riconoscono esami di primo e secondo livello. Fanno parte del primo livello: VES, emocromo, protidemia, calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina, creatininemia, calciuria delle 24h. Fanno parte del secondo livello: Calcio ionizzato, TSH, PTH, Vitamina D, anticorpi anti-transglutaminasi, cortisolemia

dopo test di soppressione al desametasone, testosterone (uomini), immunofissazione sierica e/o urinaria, altri eventuali test specifici per malattie associate all'osteoporosi^[17].

Altrettanto importante per prevenire la rifrattazione è mettere in opera strategie per evitare future cadute. È pertanto fondamentale procedere ad un'attenta valutazione della causa di caduta, e successivamente dare le informazioni necessarie per minimizzare i rischi. Si possono usare diversi strumenti: brochure informative, mini corsi sia per i pazienti che per i caregiver.

La Gran Bretagna, ha recepito diversi anni fa l'importanza della valutazione degli standard clinici, per questo nel 2007 è stato istituito il "National Hip Fracture Dataset" (NHFD) come joint venture tra la British Orthopaedic Association e la British Geriatrics Society con l'obiettivo di facilitare il miglioramento della qualità e dell'efficienza dei costi della cura della frattura di femore. È ora un progetto nazionale di audit clinico commissionato dal Health Quality Improvement Partnership (HQIP) e gestito dal Royal College of Physicians (RCP) come parte del programma di controllo delle fratture da fragilità (FFFAP). Nel Dataset vengono inseriti i dati riguardanti la valutazione geriatrica, la chirurgia entro le 36 ore, la valutazione della causa di caduta, la terapia osteometabolica e la mortalità a 30 giorni. I dati sono visibili da tutti e comparabili tra strutture diverse e questo permette di creare un impulso per migliorare continuamente gli standard clinici e l'efficacia dei costi in tutto il paese. In questi 10 anni il NHFD si è dimostrato essere una strategia vincente portando tutti i 5 standard misurati a miglioramenti inimmaginabili^[18].

In Italia il Ministero della Salute redige ogni anno il Programma Nazionale Esiti (PNE) che raccoglie dati su diverse patologie, tra cui la frattura di femore. L'ultima edizione del PNE ha calcolato che nell'anno 2015 in Italia c'è stato un volume di ricoveri pari a 120.951 pazienti con frattura di femore (FF) di cui il 76% è stato sottoposto ad intervento chirurgico. Sul totale dei pazienti fratturati solo il 54.6 ha avuto l'intervento entro le 48 ore. Il tasso di mortalità a 30 giorni dalla FF è risultato essere del 5.82%. I dati riguardanti il volume di ricoveri, il numero di interventi e il numero di interventi entro le 48 ore sono in aumento rispetto agli anni precedenti, i dati riguardo la mortalità a 30 giorni sono invece in calo^[19]. La grandezza di questi numeri testimonia ancora una volta l'importanza dell'argomento, e ci mostrano

come qualche passo nella direzione giusta si stia compiendo seppur troppo lentamente. Dovremmo prendere esempio dalla Gran Bretagna dove l'introduzione dell'audit ha cambiato in pochi anni il volto della gestione della frattura di femore.

BIBLIOGRAFIA

1. Reginster JY, B. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone*. 2006; 38:54-9. 2006 Febbraio; 38(2).
2. Kamel HK, Duthie EH. The underuse of therapy in the secondary prevention of hip fracture. *Drugs Aging*. 2002; 19(1).
3. Beraldi R, Masi L, Parri S, Partescano R, Brandi ML. The role of the orthopaedic surgeon in the prevention of refracture in patients treated surgically for fragility hip and vertebral fracture. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2014 Gennaio; 11(1).
4. Chapurlat R, Bauer D, Nevitt M, Stone K, Cummings SR. Incidence and risk factors for a second hip fracture in elderly women. *The Study of Osteoporotic Fracture*. *Osteoporos Int*. 2003 Aprile; 14.
5. House-Ambrosetti TE. L'osteoporosi in Italia. *Il Sole 24 Ore Sanità*. 2008.
6. Rossini M, Piscitelli P, Fitto F, Camboa P, Angeli A, Guida G, et al. Incidenza e costi delle fratture di femore in Italia. *Reumatismo*. 2005 Aprile; 57(2).
7. Association BO, Society BG. The care of patients with fragility fractures. *Blue book*. 2007 Settembre.
8. Falaschi P, Marsh DR. *Orthogeriatrics*. prima edizione ed. Maggi S, editor.: Springer; 2017.
9. Simunovic N1, DPJ, Sprague S, Guyatt GH, Schemitsch E, Debeer J, Bhandari M. Effect of early surgery after hip fracture on mortality and complications: systematic review and meta-analysis. *CMAJ*. 2010 Ottobre; 182(15).
10. Griffiths R, Alper J, Beckingsale A, Goldhill D, Heyburn G, Holloway J, et al. Management of proximal femoral fractures: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*. 2012 Gennaio; 67(1).
11. Baumgarten M, Rich SE, Shardell MD, Hawkes WG, Margolis DJ, Langenberg P, et al. Care related risk factors for hospital-acquired pressure ulcers in elderly adults with hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Febraio; 60(2).
12. Roche JJ, Wenn RT, Sahota O, Moran CG. Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2005 Dec 10; 331(7529):1374.. 2005 Dicembre; 331(7529).
13. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. 2002 Aprile; 15(4).
14. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Oden A, Delmas P, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004 Agosto; 35(2).
15. Johnell O, Kanis JA, Odén A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, et al. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int*. 2004 Marzo; 15(3).
16. Rabenda V, Vanoverloop J, Fabri V, Mertens R, Sumkay F, Vannecke C, et al. Low incidence of anti-osteoporosis

- treatment after hip fracture. *J Bone Joint Surg Am*. 2008 Ottobre; 90(10).
17. Brandi ML, Migliaccio S, Falaschi PMS, Checchia G, Iolascon G, Fiore CE, et al. SIOMMMS- Documento sinottico intersocietario: Osteoporosi e fratture da fragilità, Essenziali indicazioni diagnostiche e terapeutiche. [Online].; 2016. Available from: <http://www.siommmms.it/documento-intersocietario-su-essenziali-indicazioni-diagnostiche-e-terapeutiche-dellosteoporosi-e-fratture-da-fragilita/>
 18. Physicians RCo. The National Hip Fracture Database . [Online]. Available from: <http://www.nhfd.co.uk/003/hipfractureR.nsf/>
 19. Salute Md. Programma Nazionale Esiti. [Online].; 2016. Available from: http://95.110.213.190/PNEedizione16_p/index.php. x

Osteoartrosi: quali novità

Ombretta Di Munno

UO di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Riassunto. L'osteoartrite (OA) rappresenta la più comune delle malattie reumatiche ed una delle maggiori cause di disabilità nei soggetti anziani. Considerata tradizionalmente il prototipo delle artropatie non infiammatorie, negli ultimi decenni è stata completamente rivisitata nei suoi aspetti fisiopatologici ed è considerata oggi non più una malattia da usura della cartilagine, ma una malattia che coinvolge l'articolazione in tutte le sue componenti, inclusi l'osso, in particolare quello subcondrale, e la membrana sinoviale. Fra gli aspetti patogenetici che hanno focalizzato la ricerca negli ultimi anni il ruolo dell'infiammazione con il coinvolgimento di citochine, metallo-proteasi, prostaglandine, cellule ossee e del sistema immune e l'attivazione di segnali come RANKL-RANK-osteoprotegerina e Wnt canonico e non canonico sono emersi come meccanismi chiave in tutti i differenti fenotipi dell'OA. A questi, grazie anche ai progressi della biologia molecolare, si è aggiunto più recentemente il ruolo dei microRNA e delle vescicole extracellulari. La conferma di questi nuovi aspetti in studi clinici, condotti in ampie casistiche di pazienti, potrà offrire nuove opportunità per trattamenti farmacologici che possano modificare strutturalmente l'insorgenza ed il decorso dell'OA.

Parole chiave: osteoartrite, infiammazione, adipochine, segnale Wnt, microRNA

Abstract. Osteoarthritis (OA) is among the most common rheumatic diseases in the world and a major cause of disability in the aging population. Traditionally OA has been considered a "tear and wear" disease leading to loss of cartilage, but today this view changed. Many recent preclinical and clinical studies clearly showed that OA is a disease of the whole joint involving also bone and synovial tissue. A complex network of pro-inflammatory cytokines, matrix metalloproteinases, prostaglandins, adipokines, bone and immune cells, activated pathways including RANKL-RANK-osteoprotegerin as well as canonical and non canonical Wnt signaling has emerged as a key mechanism in the different phenotypes of OA. In addition progress in molecular biology identified the major role of microRNAs and articular cartilage vesicles. These new findings, if more extensively investigated also in patients, could offer an opportunity for selective pharmacological targeting in OA management, so far largely suboptimal.

Keywords: Osteoarthritis, inflammation, adipokines, Wnt signaling, microRNAs

L'osteoartrite (OA) rappresenta una delle più comuni malattie articolari con una prevalenza stimata del 3,8% della popolazione mondiale e con 250 milioni di individui nel mondo, di età superiore a 50 anni, con artrosi del ginocchio (KOA), la più comune fra le localizzazioni^[1]. Nella popolazione italiana colpisce circa 3,5 milioni di individui e rappresenta la più diffusa malattia articolare e una delle più comuni cause di disabilità nella popolazione anziana. Considerata per molti anni tradizionalmente il prototipo delle artropatie non infiammatorie ed essenzialmente la conseguenza di un processo di usura della cartilagine, è stata nelle ultime decadi completamente rivisitata nei suoi

meccanismi patogenetici, grazie anche ai progressi della biologia molecolare negli anni '90^[2-4]. Evidenze precliniche e cliniche definiscono pertanto l'OA come un'artrite che coinvolge l'articolazione in tutte le sue componenti (osso, in particolare quello subcondrale, cartilagine, membrana sinoviale) causando dolore e limitazione funzionale anche di grado severo^[2-5]. Tre aspetti patogenetici hanno focalizzato la ricerca degli ultimi anni: il ruolo dell'infiammazione, il ruolo del segnale Wnt canonico e non canonico e, grazie alle acquisizioni di biologia molecolare, il ruolo dei microRNA.

OA E INFIAMMAZIONE

Già nelle fasi molto iniziali dell'OA gli osteoblasti dell'osso subcondrale, la membrana sinoviale infiammata, i macrofagi sinoviali e i condrociti attivati producono numerosi mediatori dell'infiammazione come le citochine pro-infiammatorie (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-15, IL-17), le metallo-proteasi (MMPs), le prostaglandine (PGE2) e i leucotrieni, l'ossido nitrico (NO), ma anche citochine anti-infiammatorie (IL-4, IL-10, IL-11), antagonisti citochinici, fattori di crescita che, attraverso complesse interazioni, contribuiscono tutti alla degradazione della cartilagine e alla progressione del danno articolare^[4,6].

Anche l'immunità di tipo innato sembra avere un ruolo nella progressione del danno cartilagineo attraverso l'attivazione dei "toll-like receptors" (TLRs) da parte dei prodotti di degradazione della matrice cartilaginea; i TLRs attivati stimolano a loro volta la produzione di MMPs che, degradando la cartilagine, contribuiscono ad attivare ulteriormente i TLRs^[4]. Infine non va sottovalutato il ruolo dello stress meccanico cronico indotto dal sovrappeso su articolazioni come ginocchio, anche, rachide; tale stress stimola da parte del condrocita la produzione di MMPs, PGE2 e di altri mediatori dell'infiammazione, causando infine la morte della cellula stessa^[4].

È ormai noto come i meccanismi responsabili dell'OA non sono sempre gli stessi e che differenti percorsi patogenetici caratterizzano vari fenotipi osteoartrosici^[2,3] come l'OA post-traumatica, quella indotta da cristalli, quella associata all'invecchiamento e quella associata a sindrome metabolica^[2,7].

Il rilascio dei mediatori della flogosi, anche se con differenti meccanismi, rappresenta comunque l'aspetto che accomuna i vari fenotipi dell'OA^[2,4,7].

Studi clinici osservazionali e prospettici confermano l'associazione fra livelli circolanti di citochine pro-infiammatorie come TNF- α e IL-6 e aumentata prevalenza e progressione della KOA radiografica^[8-10]. Una revisione sistematica ed una metanalisi di 32 studi ha evidenziato livelli significativamente più elevati di proteina C-reattiva (CRP) nei pazienti con OA rispetto ai controlli ed una significativa correlazione con il dolore e la limitazione funzionale^[10].

L'obesità è stata sempre considerata un importante fattore biomeccanico responsabile dell'OA in articolazioni sottoposte a carico, per effetto dello stress meccanico cronico sul condrocita^[4]. Numerosi sono gli studi che

evidenziano la correlazione esistente fra il BMI e il suo incremento con la progressione e la severità della KOA^[9,11]. Tuttavia lo stress meccanico non spiega l'osservazione clinica che l'obesità si associa ad aumentata prevalenza di OA anche in localizzazioni articolari non sottoposte a carico come nell'OA erosiva delle mani (HOA)^[12,13]. È stato pertanto suggerito il ruolo di fattori metabolici rilasciati dal tessuto adiposo come responsabili di una attivazione del processo infiammatorio^[14] e le adipochine sono state identificate come i principali mediatori flogistici^[7,15,16]. Le adipochine sono citochine prodotte dagli adipociti che aumentano la produzione di NO, PGE2, MMPs, IL-6 e IL-8, contribuendo così all'insorgenza e all'evoluzione del processo artrosico^[7]. Fra le varie adipochine^[7] la leptina (LPT) è quella che meglio si è identificata negli studi clinici come up-regolatore del processo artrosico. I livelli sierici circolanti di LPT sono apparsi correlati all'entità e alla progressione del danno cartilagineo nell'OA dell'anca, del ginocchio^[17,18] e nella HOA^[19]. Le concentrazioni di LPT sono apparse correlate con le concentrazioni delle MMPs nel liquido sinoviale di pazienti con OA^[20] e in espianti di cartilagine di pazienti con OA, l'incubazione con LPT ha aumentato in modo significativo la produzione di PGE2, NO, IL-6, IL-8, con un effetto simile a quello ottenuto dall'incubazione con IL-1^[21].

Il ruolo delle adipochine è stato suggerito anche dall'interazione fra OA metabolica^[7], infiammazione e microbiota intestinale, documentata nel modello animale^[9]. È stato infatti ipotizzato che i lipopolisaccaridi liberati dai batteri intestinali passino in circolo e inducano un'infiammazione nel tessuto adiposo con conseguente liberazione di citochine, adipochine, inclusa la LPT, che contribuiscono poi, nel microambiente articolare, allo sviluppo di OA^[22].

OA E SEGNALE WNT

Il segnale Wnt ha un ruolo chiave nel metabolismo osteocartilagineo, sia in condizioni fisiologiche che patologiche^[6,23,24]. Costituito da 19 proteine, si differenzia in segnale Wnt canonico, in cui proteine come Wnt-1 e Wnt 3a attivano la via della β -catenina, e segnale Wnt non canonico, in cui proteine come Wnt-5a e Wnt 11 attivano segnali dipendenti dal calcio e dalla calcineurina e segnali dipendenti da piccole proteine G come RhoA, Rac e Jnk^[23-25]. È stato ampiamente dimostrato nel modello animale^[25-28] e nell'uomo^[28-30] che entrambi i segnali intervengono nella regolazione dello sviluppo,

crescita ed omeostasi della cartilagine e che la loro manipolazione può influenzare positivamente o negativamente l'insorgenza e la progressione del danno da OA.

In pazienti con OA e nell'artrosi sperimentale del topo un'aumentata espressione di WISP-1 (proteina 1 indotta dal segnale Wnt canonico) è stata evidenziata nella cartilagine e nel tessuto sinoviale^[28]; inoltre l'incubazione di condrociti e sinoviociti umani con WISP-1 ha determinato un'aumentata produzione di MMPs e di aggreganasi (ADAMTS)^[28]. In uno studio che ha utilizzato invece condrociti di coniglio, l'incubazione con β -catenina attivata o con Wnt-3a (proteina della via canonica Wnt) ha inibito la sintesi della matrice cartilaginea e stimolato l'espressione genica di MMPs e di ADAMTS^[31].

Il ruolo del segnale Wnt canonico appare confermato anche da studi sul ruolo degli inibitori di tale segnale nel modello animale e umano di OA. Nell'uomo le concentrazioni plasmatiche e sinoviali dell'inibitore Dickkopf-1 (DKK-1)^[23-25,30] sono risultate inversamente correlate con la severità radiografica della KOA^[29] e in topi transgenici per DKK-1 si assisteva ad una ridotta distruzione della cartilagine, accompagnata ad una ridotta espressione delle MMPs^[32]. Anche per la sclerostina, altro inibitore del segnale Wnt^[23-25], è stato documentato un ruolo protettivo nei confronti del danno cartilagineo sia nel modello animale di OA che in condrociti di pazienti con OA, attraverso una ridotta espressione di MMPs e ADAMTS^[33]. Una ridotta espressione di sclerostina rispetto ai controlli è stata evidenziata anche negli osteociti di pazienti con OA^[34]. Alla luce di questi dati, è stato ipotizzato pertanto che i livelli circolanti degli inibitori del segnale Wnt^[23,25] possano rappresentare biomarkers prognostici della progressione radiografica dell'OA^[35].

Recenti evidenze sono emerse anche sul ruolo delle proteine Wnt-5a e Wnt-11 della via non canonica del segnale Wnt^[23-25], almeno nel modello animale di OA. Silenziando Wnt 5a si previene infatti la degradazione del collagene di tipo 2 indotta dall'IL-1 in condrociti di ratto^[36]. È stato inoltre dimostrato, nel modello in vitro e in vivo, che Wnt-3a modula il fenotipo condrocitario attivando sia la via canonica che quella non canonica del segnale Wnt, attraverso differenti targets trascrizionali^[37].

OA E MICRORNA

I microRNA (miRNAs) sono una classe numerosa di molecole di RNA a doppia elica, di piccole

dimensioni (18-25 nucleotidi) che regolano con meccanismo post-transcrizionale (in genere soppressivo) il complesso network dell'espressione genica, legandosi a specifiche sequenze di molecole di RNA messaggero (mRNA)^[38,39]. Ad oggi sono stati identificati 1881 precursori e 2588 miRNAs maturi nel database miRBase che ne definisce anche il ruolo^[40]. I miRNAs regolano importanti processi biologici come il ciclo cellulare, le funzioni immunitarie e metaboliche e alterazioni della loro espressione sono presenti in condizioni patologiche e malattie, inclusi tumori, sindromi coronariche, disturbi neuropsichiatrici, vari tipi di artrite inclusa l'OA^[38,41-44]. Numerosi miRNAs sono caratterizzati da una differente espressione (up- o down-regolati) nel modello umano e animale, con effetto di stimolo o inibizione del danno osteocartilagineo^[42-45]. Più di 30 miRNAs sono espressi in modo anomalo nell'OA dell'uomo, suggerendone una potenziale implicazione nell'omeostasi cartilaginea e nello sviluppo dell'OA^[42-45]. È stata infatti documentata una ridotta espressione di miRNA-140 nei condrociti di pazienti con OA rispetto ai controlli e la loro incubazione con miRNA-140 inibiva l'aumentata espressione di ADAMTS-5 indotta da IL-1^[46]. In frammenti di cartilagine di pazienti con OA suddivisi in gradi I, II, III di severità crescente, l'espressione di miRNA-146 risultava significativamente più elevata nel grado I rispetto ai gradi II e III e correlata positivamente con l'espressione del collagene di tipo 2 e negativamente con l'espressione della MMP13, in rapporto al grado di severità^[47]. In un'analisi condotta su 816 pazienti con OA sono stati identificati 12 miRNAs di cui 3 correlati con il grado di severità dell'OA: la correlazione è risultata negativa per LET-7a e mRNA-454 e positiva per miRNA-885^[48]. Recentemente è stato visto che miRNA-365 risultava up-regolato in condrociti sottoposti a carico meccanico e a stimolazione con IL-1 e che la sua aumentata espressione induceva un incremento dell'espressione genica della MMP-13 e del collagene di tipo X^[49]; all'opposto la sua inibizione regolava negativamente l'aumentata espressione genica della MMP13 e del collagene di tipo X, indotta dall'IL-1^[49]. Per valutare l'effetto in vivo sulla condrogenesi di miRNA-221, con recenti tecniche di bioingegneria sono state impiantate cellule stromali mesenchimali umane (hMSCs) in topi^[50]; è stato osservato che il silenziamento di miRNA-221 favoriva il processo di riparazione della cartilagine danneggiata suggerendone così una attività procondrogenica e potenziali applicazioni

dell'uso di hMSCs nell'OA dell'uomo^[50]. Il ruolo dei miRNAs è stato documentato anche nell'autofagia e nell'apoptosi dei condrociti, entrambi meccanismi di morte cellulare, di rilevante importanza per il mantenimento della omeostasi cellulare^[51,52]. Una ridotta attivazione dell'autofagia è emersa recentemente come uno dei principali fattori responsabili della morte dei condrociti e dell'aumentato rischio di OA^[51,52]. È stato evidenziato in vitro che miRNA-146 stimola l'autofagia dei condrociti indotta dall'ipossia, attraverso la soppressione di Bcl-2, un inibitore autofagico^[51,53]. Sempre in un modello in vitro è stato peraltro evidenziato che l'up-regolazione di miRNA-146 indotta in condrociti umani dalla pressione meccanica, ne stimola l'apoptosi contribuendo così al danno meccanico sui condrociti e quindi alla patogenesi dell'OA^[54].

Nell'OA alcuni miRNAs sono veicolati da uno specifico tipo di vescicole extracellulari (EVs) identificate come vescicole della cartilagine articolare (ACVs)^[52,55]. Le EVs, costituite da particelle legate alla membrana cellulare e largamente distribuite in tutti i tessuti, si liberano dalle cellule per lo più per gemmazione ed entrano nelle cellule per endocitosi^[52], funzionando da trasportatori di molecole (proteine, enzimi, DNA, lipidi, miRNAs). Le ACVs presenti nell'OA sono importanti messaggeri dei segnali fra membrana sinoviale e cartilagine che intervengono nella regolazione dei mediatori della flogosi, presenti nell'OA^[52,55]. Differenze nel contenuto di molecole di collagene, proteoglicani e miRNAs (miRNA-146 e miRNA-155) caratterizzano infatti le ACVs dei soggetti normali e dei pazienti con OA^[52]. Le ACVs, rilasciate dai fibroblasti sinoviali nella cavità articolare e captate poi dai condrociti, contribuiscono alla liberazione di MMPs, ADAMTS e citochine, che potenziano il processo infiammatorio^[55]. Nei modelli in vitro le EVs (e le ACVs) possono essere ottenute abbondantemente dalle MSCs, e in un futuro non lontano, potrebbero rappresentare una innovativa modalità di somministrazione farmacologica orale, iniettiva sistemica o iniettiva intra-articolare^[52].

CONCLUSIONI

Negli ultimi anni la patogenesi dell'OA è stata completamente rivisitata e i nuovi meccanismi fisiopatologici hanno messo in evidenza il coinvolgimento dell'intera articolazione (cartilagine, membrana sinoviale, osso). Modelli in vitro e in vivo, studi preclinici e clinici hanno documentato l'importante e complesso ruolo

svolto dai mediatori della flogosi, dal segnale Wnt canonico e non canonico, dai miRNAs e dalle ACVs. A fronte di queste innovative acquisizioni patogenetiche, piuttosto insoddisfacenti sono stati fino ad oggi i progressi nel render disponibili trattamenti in grado di ridurre l'insorgenza dell'OA o modificarne il decorso clinico. Scarse sono infatti le evidenze di efficacia strutturale che emergono anche dalle più recenti raccomandazioni e linee guida di numerose società scientifiche sul trattamento, farmacologico e non, dell'OA^[56-60]. Pertanto se il ruolo dei nuovi mediatori fisiopatologici troverà ulteriori conferme in più ampi studi condotti soprattutto nell'uomo, potremmo avere a disposizione strategie terapeutiche che possano intervenire sul cross-talk citochinico e degli altri mediatori della flogosi, inibire i processi catabolici regolati dal segnale Wnt, modulare l'espressione di alcuni miRNAs, utilizzare infine le EVs per veicolare il farmaco nell'organo bersaglio. Questi nuovi approcci potrebbero prevenire l'insorgenza o comunque rallentare la progressione del danno articolare indotto dall'OA, ad oggi ancora causa di dolore e invalidità in una larga parte della nostra popolazione di anziani.

BIBLIOGRAFIA

1. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl.* 2012 Dec 15;380(9859):2163-96.
2. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!). *Osteoarthritis Cartilage.* 2013 Jan;21(1):16-21.
3. Berenbaum F, van den Berg WB. Inflammation in osteoarthritis: changing views. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Nov;23(11):1823-4.
4. Rahmati M, Mobasheri A, Mozafari M. Inflammatory mediators in osteoarthritis: A critical review of the state-of-the-art, current prospects, and future challenges. *Bone.* 2016 Apr;85:81-90.
5. Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2010 Nov;6(11):625-35.
6. Funck-Brentano T, Cohen-Solal M. Crosstalk between cartilage and bone: when bone cytokines matter. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2011 Apr;22(2):91-7.
7. Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Jan;23(1):22-30.
8. Stannus O, Jones G, Cicuttini F, Parameswaran V, Quinn S, Burgess J, et al. Circulating levels of IL-6 and TNF- α are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Nov;18(11):1441-7.
9. Livshits G, Zhai G, Hart DJ, Kato BS, Wang H, Williams FMK, et al. Interleukin-6 is a significant predictor of

- radiographic knee osteoarthritis: The Chingford Study. *Arthritis Rheum.* 2009 Jul;60(7):2037-45.
10. Jin X, Beguerie JR, Zhang W, Blizzard L, Otahal P, Jones G, et al. Circulating C reactive protein in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2015 Apr;74(4):703-10.
 11. Karlsson MK, Magnusson H, Cöster M, Karlsson C, Rosengren BE. Patients with knee osteoarthritis have a phenotype with higher bone mass, higher fat mass, and lower lean body mass. *Clin Orthop.* 2015 Jan;473(1):258-64.
 12. Yusuf E, Nelissen RG, Ioan-Facsinay A, Stojanovic-Susulic V, DeGroot J, van Osch G, et al. Association between weight or body mass index and hand osteoarthritis: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010 Apr;69(4):761-5.
 13. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: an epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008 Oct 2;9:132.
 14. Ahima RS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Obes Silver Spring Md.* 2006 Aug;14 Suppl 5:242S-249S.
 15. Gomez R, Lago F, Gomez-Reino J, Dieguez C, Gualillo O. Adipokines in the skeleton: influence on cartilage function and joint degenerative diseases. *J Mol Endocrinol.* 2009 Jul;43(1):11-8.
 16. De Boer TN, van Spil WE, Huisman AM, Polak AA, Bijlsma JWJ, Lafeber FPJG, et al. Serum adipokines in osteoarthritis: comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012 Aug;20(8):846-53.
 17. Stannus OP, Jones G, Quinn SJ, Cicuttini FM, Dore D, Ding C. The association between leptin, interleukin-6, and hip radiographic osteoarthritis in older people: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(3):R95.
 18. Stannus OP, Cao Y, Antony B, Blizzard L, Cicuttini F, Jones G, et al. Cross-sectional and longitudinal associations between circulating leptin and knee cartilage thickness in older adults. *Ann Rheum Dis.* 2015 Jan;74(1):82-8.
 19. Yusuf E, Ioan-Facsinay A, Bijsterbosch J, Klein-Wieringa I, Kwekkeboom J, Slagboom PE, et al. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jul;70(7):1282-4.
 20. Koskinen A, Vuolteenaho K, Nieminen R, Moilanen T, Moilanen E. Leptin enhances MMP-1, MMP-3 and MMP-13 production in human osteoarthritic cartilage and correlates with MMP-1 and MMP-3 in synovial fluid from OA patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2011 Feb;29(1):57-64.
 21. Vuolteenaho K, Koskinen A, Kukkonen M, Nieminen R, Päiväranta U, Moilanen T, et al. Leptin enhances synthesis of proinflammatory mediators in human osteoarthritic cartilage--mediator role of NO in leptin-induced PGE2, IL-6, and IL-8 production. *Mediators Inflamm.* 2009;2009:345838.
 22. Collins KH, Paul HA, Reimer RA, Seerattan RA, Hart DA, Herzog W. Relationship between inflammation, the gut microbiota, and metabolic osteoarthritis development: studies in a rat model. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Nov;23(11):1989-98.
 23. Kobayashi Y, Uehara S, Udagawa N, Takahashi N. Regulation of bone metabolism by Wnt signals. *J Biochem (Tokyo).* 2016 Apr;159(4):387-92.
 24. Maeda K, Takahashi N, Kobayashi Y. Roles of Wnt signals in bone resorption during physiological and pathological states. *J Mol Med Berl Ger.* 2013 Jan;91(1):15-23.
 25. Usami Y, Gunawardena AT, Iwamoto M, Enomoto-Iwamoto M. Wnt signaling in cartilage development and diseases: lessons from animal studies. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* 2016 Feb;96(2):186-96.
 26. Thysen S, Luyten FP, Lories RJ. Loss of Frzb and Sfrp1 differentially affects joint homeostasis in instability-induced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2015 Feb;23(2):275-9.
 27. Zhu M, Tang D, Wu Q, Hao S, Chen M, Xie C, et al. Activation of beta-catenin signaling in articular chondrocytes leads to osteoarthritis-like phenotype in adult beta-catenin conditional activation mice. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2009 Jan;24(1):12-21.
 28. Blom AB, Brockbank SM, van Lent PL, van Beuningen HM, Geurts J, Takahashi N, et al. Involvement of the Wnt signaling pathway in experimental and human osteoarthritis: prominent role of Wnt-induced signaling protein 1. *Arthritis Rheum.* 2009 Feb;60(2):501-12.
 29. Honsawek S, Tanavalee A, Yuktanandana P, Ngarmukos S, Saetan N, Tantavisut S. Dickkopf-1 (Dkk-1) in plasma and synovial fluid is inversely correlated with radiographic severity of knee osteoarthritis patients. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010 Nov 10;11:257.
 30. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. *Nat Med.* 2007 Feb;13(2):156-63.
 31. Yuasa T, Otani T, Koike T, Iwamoto M, Enomoto-Iwamoto M. Wnt/beta-catenin signaling stimulates matrix catabolic genes and activity in articular chondrocytes: its possible role in joint degeneration. *Lab Investig J Tech Methods Pathol.* 2008 Mar;88(3):264-74.
 32. Oh H, Chun C-H, Chun J-S. Dkk-1 expression in chondrocytes inhibits experimental osteoarthritic cartilage destruction in mice. *Arthritis Rheum.* 2012 Aug;64(8):2568-78.
 33. Chan BY, Fuller ES, Russell AK, Smith SM, Smith MM, Jackson MT, et al. Increased chondrocyte sclerostin may protect against cartilage degradation in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2011 Jul;19(7):874-85.
 34. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, Zwerina J, Herrmann M, Mueller R, et al. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2009 Nov;60(11):3257-62.
 35. Lane NE, Nevitt MC, Lui L-Y, de Leon P, Corr M, Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Wnt signaling antagonists are potential prognostic biomarkers for the progression of radiographic hip osteoarthritis in elderly Caucasian women. *Arthritis Rheum.* 2007 Oct;56(10):3319-25.
 36. Shi S, Man Z, Li W, Sun S, Zhang W. Silencing of Wnt5a prevents interleukin-1 β -induced collagen type II degradation in rat chondrocytes. *Exp Ther Med.* 2016 Nov;12(5):3161-6.
 37. Nalesso G, Sherwood J, Bertrand J, Pap T, Ramachandran M, De Bari C, et al. WNT-3A modulates articular chondrocyte phenotype by activating both canonical and noncanonical pathways. *J Cell Biol.* 2011 May 2;193(3):551-64.
 38. De Palma A, Cheleschi S, Pascarelli NA, Tenti S, Galeazzi M, Fioravanti A. Do MicroRNAs have a key epigenetic role in osteoarthritis and in mechanotransduction? *Clin Exp Rheumatol.* 2017 Jun;35(3):518-26.
 39. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism,

- and function. *Cell*. 2004 Jan 23;116(2):281-97.
40. miRBase [Internet]. [cited 2017 Jul 13]. Available from: <http://mirbase.org/>
 41. Kapinas K, Delany AM. MicroRNA biogenesis and regulation of bone remodeling. *Arthritis Res Ther*. 2011 May 27;13(3):220.
 42. Nakasa T, Nagata Y, Yamasaki K, Ochi M. A mini-review: microRNA in arthritis. *Physiol Genomics*. 2011 May 1;43(10):566-70.
 43. Papanagnou P, Stivarou T, Tsironi M. The Role of miRNAs in Common Inflammatory Arthropathies: Osteoarthritis and Gouty Arthritis. *Biomolecules*. 2016 Nov 11;6(4).
 44. Asahara H. Current Status and Strategy of microRNA Research for Cartilage Development and Osteoarthritis Pathogenesis. *J Bone Metab*. 2016 Aug;23(3):121-7.
 45. Portal-Núñez S, Esbrit P, Alcaraz MJ, Largo R. Oxidative stress, autophagy, epigenetic changes and regulation by miRNAs as potential therapeutic targets in osteoarthritis. *Biochem Pharmacol*. 2016 May 15;108:1-10.
 46. Miyaki S, Nakasa T, Otsuki S, Grogan SP, Higashiyama R, Inoue A, et al. MicroRNA-140 is expressed in differentiated human articular chondrocytes and modulates interleukin-1 responses. *Arthritis Rheum*. 2009 Sep;60(9):2723-30.
 47. Yamasaki K, Nakasa T, Miyaki S, Ishikawa M, Deie M, Adachi N, et al. Expression of MicroRNA-146a in osteoarthritis cartilage. *Arthritis Rheum*. 2009 Apr;60(4):1035-41.
 48. Beyer C, Zampetaki A, Lin N-Y, Kleyer A, Perricone C, Iagnocco A, et al. Signature of circulating microRNAs in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Mar;74(3):e18.
 49. Yang X, Guan Y, Tian S, Wang Y, Sun K, Chen Q. Mechanical and IL-1 β Responsive miR-365 Contributes to Osteoarthritis Development by Targeting Histone Deacetylase 4. *Int J Mol Sci*. 2016 Mar 23;17(4):436.
 50. Lolli A, Narcisi R, Lambertini E, Penolazzi L, Angelozzi M, Kops N, et al. Silencing of Antichondrogenic MicroRNA-221 in Human Mesenchymal Stem Cells Promotes Cartilage Repair In Vivo. *Stem Cells Dayt Ohio*. 2016 Jul;34(7):1801-11.
 51. Charlier E, Relic B, Deroyer C, Malaise O, Neuville S, Collée J, et al. Insights on Molecular Mechanisms of Chondrocytes Death in Osteoarthritis. *Int J Mol Sci*. 2016 Dec 20;17(12).
 52. Gao T, Guo W, Chen M, Huang J, Yuan Z, Zhang Y, et al. Extracellular Vesicles and Autophagy in Osteoarthritis. *BioMed Res Int*. 2016;2016:2428915.
 53. Zhang F, Wang J, Chu J, Yang C, Xiao H, Zhao C, et al. MicroRNA-146a Induced by Hypoxia Promotes Chondrocyte Autophagy through Bcl-2. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol*. 2015;37(4):1442-53.
 54. Jin L, Zhao J, Jing W, Yan S, Wang X, Xiao C, et al. Role of miR-146a in human chondrocyte apoptosis in response to mechanical pressure injury in vitro. *Int J Mol Med*. 2014 Aug;34(2):451-63.
 55. Withrow J, Murphy C, Liu Y, Hunter M, Fulzele S, Hamrick MW. Extracellular vesicles in the pathogenesis of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2016 Dec 1;18(1):286.
 56. Felson DT. Osteoarthritis: priorities for osteoarthritis research: much to be done. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Aug;10(8):447-8.
 57. Manara M, Bortoluzzi A, Favero M, Prevete I, Sciré CA, Bagnato G, et al. Italian Society for Rheumatology recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Reumatismo*. 2013 Oct 31;65(4):167-85.
 58. Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, Goode AP, Jordan JM. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Jun;43(6):701-12.
 59. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88.
 60. Bruyère O, Cooper C, Pelletier J-P, Maheu E, Rannou F, Branco J, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11.

Patologie metaboliche dell'osso e infezione da HIV

Fabio Vescini

SOC Endocrinologia, Malattie del Metabolismo e Nutrizione Clinica, Azienda Sanitaria
Universitaria Integrata di Udine

Riassunto. Negli ultimi anni, una serie di osservazioni, su casistiche sempre più ampie, ha permesso di inserire l'infezione da HIV fra le cause di osteoporosi secondaria. L'azione osteo-tossica sembra essere esercitata sia dal virus HIV, sia dalle terapie antiretrovirali, segnatamente dalla HAART. Quale che sia l'eziopatogenesi dell'osteoporosi da HIV, stupisce come, nelle diverse casistiche, vi sia una prevalenza molto variabile di osteopenia e osteoporosi. Alcuni autori hanno, infatti, descritto percentuali di osteopenia del 3%, mentre altri sono arrivati a riportare casi di osteopenia e osteoporosi in più dell'80% dei pazienti studiati. Questa enorme variabilità è, verosimilmente, correlabile ai differenti siti ossei studiati, in taluni casi solo il rachide lombare (principalmente costituito da osso trabecolare), in altri solo il femore (composto in larga parte da osso corticale), in altri ancora, entrambi. La misurazione della densità minerale ossea (BMD) non sarà, quindi, indifferente, se condotta sul rachide o sul femore. Bisogna inoltre ricordare che, benché l'osteoporosi da HIV sia già inquadrata come un'osteopatia secondaria, gli esami di laboratorio possono fornire ulteriori dati, sicuramente utili. I markers di turnover osseo, infatti, aumentano il potere predittivo positivo della BMD sul rischio di frattura. Inoltre, in un lavoro di alcuni anni fa, è stato dimostrato che la risposta dei marcatori di riassorbimento osseo ad una terapia anti-riassorbitiva è più precoce rispetto a quella valutabile con la misurazione della BMD. E' perciò evidente che, almeno nei soggetti che saranno trattati con bisfosfonati, il dosaggio dei markers di turnover osseo riveste un ruolo di una certa importanza.

Parole chiave: HIV, osteoporosi, fratture, farmaci antiretroviral

Abstract. In recent years, a series of observations, on more and more extensive cases, have allowed HIV to be included among the causes of secondary osteoporosis. Osteo-toxic action seems to be exerted both by HIV and antiretroviral therapies, notably by HAART. Whatever is the etiopathogenesis of HIV osteoporosis, it is amazing how, in the different cases, there is a very variable prevalence of osteopenia and osteoporosis. In fact, some authors have described percentages of osteopenia of 3%, while others have reported cases of osteopenia and osteoporosis in more than 80% of the patients studied. This huge variability is probably correlable to the different bone sites studied, in some cases only the lumbar spine (mainly consisting of trabecular bone), in others only the femur (composed largely by cortical bone), and in others, both. Bone mineral density (BMD) measurement will therefore not be indifferent if carried on the spine or on the femur. It should also be remembered that, although HIV osteoporosis is already framed as a secondary osteopathy, laboratory examinations can provide additional data, surely useful. The bone turnover markers, in fact, increase the positive predictive power of BMD on the risk of fracture. In addition, in a work published some years ago, it has been shown that the response of bone resorption markers to anti-reassorbent therapy is earlier than the one measured with BMD measurement. It is therefore evident that at least in subjects who will be treated with bisphosphonates, the dosage of bone turnover markers plays a role of some relevance.

Keywords: HIV, osteoporosis, fractures, antiretroviral drugs

INTRODUZIONE

L'infezione da virus HIV ha rappresentato, per anni, una vera e propria emergenza medica, caratterizzata da un elevato tasso di mortalità. Nel 1995, con l'avvento della terapia antiretrovirale "altamente attiva" (Highly

Active Antiretroviral Therapy o HAART) la prognosi dell'infezione è drasticamente cambiata, con una trasformazione da patologia rapidamente mortale a malattia sostanzialmente cronica. Sebbene il virus HIV non possa ancora essere debellato dalla HAART, l'aspettativa di

vita dei pazienti infetti è significativamente aumentata, comportando un spostamento dell'attenzione dal semplice controllo della carica virale e della conta dei CD4 alla gestione delle complicanze. Infatti, sia la cronicizzazione dell'infezione, sia la HAART, hanno indotto un incremento esponenziale delle co-morbilità, quali diabete, dislipidemia, ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari, malattie epatiche, insufficienza renale, lipodistrofia e malattie metaboliche dell'osso^[1-3].

FARMACI ANTI-RETROVIRALI E HAART

La HAART è tipicamente costituita da un'associazione fra 2 analoghi della trascrittasi inversa (NRTI), sia nucleosidici, sia nucleotidici, che vengono definiti backbone (spina dorsale) della terapia e, alternativamente, un inibitore della proteasi (PI) ovvero un analogo non nucleosidico della trascrittasi inversa (NNRTI)^[4]. Gli NRTI, che furono i primi farmaci disponibili per la terapia dell'infezione da HIV, presentano la struttura chimica, modificata, di un nucleoside. Questi farmaci sopprimono la replicazione virale perché, una volta riconosciuti dalla trascrittasi inversa, vengono inseriti nella catena di DNA pro-virale in formazione, causandone un arresto prematuro. Anche gli NNRTI, che differiscono dai precedenti solo per la struttura chimica, agiscono bloccando l'allungamento della catena di DNA pro-virale. I PI si inseriscono nel ciclo vitale del virus interferendo con l'attività della proteasi, enzima chiave degli stadi finali della replicazione virale; di conseguenza, la progenie virale che si produce perde la capacità di infettare le cellule bersaglio. Infine, molto recentemente, sono stati prodotti nuovi farmaci che interferiscono con altre fasi del ciclo riproduttivo dell'HIV; gli inibitori dell'integrasi, bloccando l'azione di questo enzima, impediscono la traslocazione nel nucleo del DNA virale, mentre gli inibitori dell'ingresso competono con HIV per il recettore di membrana CCR5, di fatto impedendo, per la prima volta, l'ingresso del virus nel linfocita T. Anche questi due ultimi farmaci stanno entrando a far parte della HAART.

OSTEOPOROSI NEI PAZIENTI HIV-POSITIVI

Nelle ultime due decadi si sono moltiplicate le osservazioni di una riduzione della densità minerale ossea (BMD) nei pazienti HIV-positivi. In una metanalisi sulla BMD dei pazienti sieropositivi, sia trattati con HAART, sia naïve, è stato calcolato un rischio relativo (RR) di osteopenia e osteoporosi aumentato, rispettivamente, di 6,4 e 3,7 volte in confronto

ai soggetti sieronegativi^[2]. Inoltre i pazienti trattati con HAART mostravano un aumento di 2,4 volte del rischio di osteoporosi rispetto ai naïve e, fra i farmaci che compongono la HAART, quelli maggiormente osteopenizzanti risultavano i PI (RR 1,6 vs. HAART PI sparing)^[2]. In letteratura, però, i risultati degli studi sull'impatto osseo della HAART hanno dato risultati contrastanti, con lavori che hanno trovato una correlazione fra HAART e riduzione della BMD^[5-11] ed altri che non hanno evidenziato differenze fra sieropositivi in trattamento HAART e sieropositivi naïve^[12-16]. L'analisi condotta su una coorte francese (Aquitane Cohort) ha riportato una prevalenza di osteopenia e osteoporosi, rispettivamente, nel 50% e nel 30% dei pazienti con infezione da HIV, senza trovare, tuttavia, effetti negativi aggiuntivi della HAART globalmente considerata, o di singoli farmaci che la compongono^[17]. Queste notevoli differenze possono essere spiegate considerando alcuni bias degli studi citati^[18]. Come già detto la HAART si compone di un "backbone", costituito da due NRTI. Come vedremo più avanti la tossicità ossea di questi farmaci varia notevolmente, essendo massima in quelli di prima generazione e decisamente inferiore nei più recenti. Allo stesso modo anche il terzo farmaco scelto per comporre la HAART (NNRTI o PI) riveste notevole importanza. Un'altra possibile spiegazione dell'eterogeneità di risultati deriva dalle analisi densitometriche condotte negli studi pubblicati; in alcuni lavori è stata studiata solo la colonna vertebrale, in altri solo il femore, in altri ancora, entrambi. La differente percentuale di tessuto osseo trabecolare e corticale, che si ritrova in queste segmenti ossei, potrebbe spiegare la variabilità del risultato in termini di prevalenza dell'osteopenia/osteoporosi; inoltre visto che il virus HIV ed alcuni farmaci, ma non tutti, inducono un aumento notevole del turnover osseo si potrebbe ipotizzare che l'osso trabecolare risenta più precocemente di queste azioni negative e quindi risulti, almeno in un primo momento, più compromesso dell'osso corticale. Infine anche l'uso di densitometri di marche differenti, con tipologia di fascio radiante e database di riferimento diversi, può spiegare le differenze riscontrate^[18].

PATOGENESI DELL'OSTEOPOROSI DA HIV

La patogenesi dell'osteoporosi, in corso di infezione da HIV, è multifattoriale, riconoscendo sia fattori di rischio tradizionali, quali l'invecchiamento, il sesso, la malnutrizione, il fumo, l'abuso di alcol, l'uso di steroidi e

l'ipogonadismo, sia meccanismi specifici correlati al virus o agli effetti collaterali della HAART.

ALTERAZIONI CELLULARI

Nei pazienti HIV-positivi è presente un'alterazione del turnover osseo caratterizzata da un incremento del riassorbimento osseo osteoclasto-mediato e da un'inibizione della neodeposizione osteoblastica. Vari studi hanno dimostrato un aumentato reclutamento di precursori osteoclastici ed una rallentata apoptosi di queste cellule; al contrario il differenziamento e l'attività degli osteoblasti sono ridotti e la loro apoptosi è accelerata. L'evidente disequilibrio dell'omeostasi ossea e, quindi, la conseguente riduzione della BMD, sono determinati sia dal virus, sia dalla HAART.

RUOLO DEL VIRUS HIV

Osteoblasti

E' noto che i retrovirus aviari, felini e murini possono infettare gli osteoblasti e gli osteociti^[19-21]; sulla base di queste osservazioni è stato ipotizzato che queste cellule potessero rappresentare un bersaglio anche per il virus HIV. Alcune osservazioni preliminari avevano mostrato la trasmissione del virus HIV-1 nei pazienti sottoposti a trapianto osseo e nelle cellule mononucleate di sangue periferico (PMBC) co-coltivate con frammenti ossei prelevati da soggetti sieropositivi, anche se non poteva essere escluso che l'infezione derivasse dalle cellule del sangue o del midollo, piuttosto che dalle cellule ossee^[22-24]. Nel 1990 Mellert dimostrò che le linee cellulari osteoblast-like venivano infettate dal virus HIV^[25]. L'insieme di queste osservazioni ha fatto ipotizzare che l'osso rappresenti un reservoir virale all'interno del quale, a causa della particolare struttura anatomica e per lo scarso flusso sanguigno, i farmaci anti-retrovirali penetrano con difficoltà, permettendo perciò al virus di replicarsi e perpetuare l'infezione^[26].

Una volta all'interno degli osteoblasti HIV ne altera l'apoptosi e la funzionalità. Gibellini et al. hanno dimostrato un'apoptosi accelerata nelle linee di osteoblasti primari trattate con gp120 (un proteina dell'envelope virale indispensabile per l'ingresso del virus nelle cellule) o cimentate con HIV inattivato. In queste cellule l'aumentata espressione del TNF-alfa induceva l'apoptosi attraverso un meccanismo autocrino/paracrino^[27]. L'azione inibitoria della gp120 virale sulle funzioni osteoblastiche è stata confermata da Cotter et

al. che, in colture di osteoblasti primari trattati per 24 ore con gp120, hanno rilevato una ridotta deposizione di calcio, associata a una diminuzione sia dell'attività della fosfatasi alcalina, sia dell'espressione di Runt-related transcription factor 2 (RUNX-2)^[28]. In accordo a questi dati, altre osservazioni in vivo, sia istomorfometriche, sia umorali, hanno, rispettivamente, evidenziato una ridotta attività osteoblastica ed una diminuzione della concentrazione plasmatica di osteocalcina^[29-31]. Il virus HIV è inoltre in grado di infettare le cellule staminali mesenchimali che, come noto, rappresentano i precursori degli osteoblasti; esso induce una up-regolazione del TNF-alfa e della IL-1 beta, alterando, così, una serie di pathways intracellulari necessari per la differenziazione in senso osteoblastico^[32]. Inoltre l'interazione fra alcune proteine virali (p55gag e gp120) e le cellule mesenchimali induce un'alterata produzione di specifici fattori di trascrizione necessari per la differenziazione e l'attivazione degli osteoblasti^[28,33]. Infine la proteina gp120 stimola l'attivazione di PPAR-gamma determinando, di fatto, uno switch differenziativo in senso adipocitico, anziché osteoblastico^[33].

Osteoclasti

Come noto RANKL e M-CSF, essendo fattori chiave nella differenziazione dei precursori osteoclastici, modulano l'osteoclastogenesi.

Nel 2007, riprendendo osservazioni precedenti che descrivevano una correlazione positiva fra la carica virale e la produzione di RANKL^[34,35], il nostro gruppo descrisse un incremento della concentrazione plasmatica di RANKL e un aumento del rapporto RANKL/OPG nei pazienti sieropositivi^[36]. E' noto, inoltre, che gp120 up-regola la secrezione di RANKL dai linfociti T^[37] e che, al contrario, RANKL stimola la replicazione virale in colture cellulari di monociti e linfociti T, facendo ipotizzare una regolazione, a tipo feedback positivo, fra RANKL e HIV^[38].

Nei macrofagi infettati con HIV è stata descritta un'aumentata produzione di M-CSF che induce il differenziamento osteoclastico, anche attraverso un'amplificazione degli effetti di RANKL. Yamada et al. hanno dimostrato che i macrofagi midollari, coltivati senza aggiunta di M-CSF, producono più OPG, rispetto a quelli nella cui coltura sia stato aggiunto M-CSF^[39]. In presenza, perciò, di un incremento di M-CSF, indotto da HIV, la produzione di OPG diminuisce e, di conseguenza, aumenta la quantità di RANKL libero e, in ultima analisi, l'osteoclastogenesi. Infine, come per RANKL,

anche M-CSF è in grado di amplificare l'infezione sia attraverso l'aumento dei recettori virali di membrana (CD4/CCR5), sia inducendo l'espressione di geni virali^[40-43].

RUOLO DEI FARMACI

NRTI

L'impiego di questi farmaci nel controllo dell'infezione da HIV è molto importante in quanto costituiscono il backbone della terapia HAART, tuttavia essi provocano numerosi effetti collaterali e, fra questi, è frequente la comparsa di un danno mitocondriale, cui si associano iperlattatemia e acidosi lattica. Attraverso l'inibizione della DNA polimerasi-gamma, enzima che presiede alla replicazione del DNA mitocondriale, gli NRTI inducono una disfunzione nel metabolismo dell'acido piruvico che viene indirizzato verso la produzione di lattato, anziché essere utilizzato per produrre energia^[44-47]. L'insorgenza di iperlattatemia è relativamente frequente (15-20% dei pazienti trattati), mentre una vera e propria acidosi lattica si riscontra solo nello 0,4% dei sieropositivi in terapia con NRTI^[48,49]. Da questi dati appare chiaro che non tutte le iperlattatemie si trasformano in acidosi lattica, ma è tuttavia dimostrata un'elevata prevalenza di incrementi del lattato plasmatico, i quali possono indurre una riduzione della BMD. Già nel 2001 Carr e coll. dimostrarono un rischio relativo di osteoporosi più che raddoppiato [RR 2,39 (1,39-4,11)] per ogni aumento di 1 mmol/l di lattato plasmatico^[5]. Il grado di inibizione esercitato dagli NRTI sulla DNA polimerasi-gamma è variabile, essendo massimo nei farmaci di prima generazione (es. zalcitabina, didanosina e stavudina) e molto minore per gli ultimi commercializzati^[50]. In aggiunta a questi effetti sistemici è stata descritta, almeno per la zidovudina, un'azione RANKL-mediata sull'osteoclastogenesi in un modello murino^[51]. Un discorso diverso vale il danno osseo indotto da tenofovir. Questo farmaco, al pari di abacavir, possiede una tossicità mitocondriale molto bassa, ma esercita un'azione tossica a livello renale, in grado di alterare il metabolismo minerale osseo^[50,52-56]. Esso può produrre un danno dell'epitelio del tubulo prossimale ed una riduzione del volume di filtrazione glomerulare (GFR). La riduzione del GFR è stata correlata ad una diminuzione dell'attività 1-alfa-idrossilasica renale e, di conseguenza, ad una alterazione della biosintesi di 1,25(OH)₂ vitamina D^[18]. Alcuni lavori hanno descritto un danno tubulare di grado variabile, fino alla

comparsa, fortunatamente rara, di Sindrome di Fanconi^[57,58], associato ad una perturbazione del metabolismo del fosforo che, insieme alla riduzione dell'attività 1-alfa idrossilasica, può indurre l'insorgenza di osteomalacia^[18].

PI

Gli effetti ossei dei PI sono stati studiati, in vitro, su calvaria di ratti neonati^[59]. Alcuni PI (nelfinavir, indinavir, saquinavir e ritonavir) si sono dimostrati in grado di promuovere l'osteoclastogenesi, mentre altri (amprenavir e lopinavir) non hanno dimostrato effetti. Ulteriori studi hanno evidenziato il meccanismo attraverso il quale saquinavir e ritonavir aumentano il numero degli osteoclasti: essi, infatti, sono in grado di bloccare la degradazione proteosomale del TNF receptor associated factor 6 (TRAF-6) indotta da INF-gamma e quindi di rimuovere il blocco fisiologico al signaling intracitoplasmatico di RANKL^[37]. Al contrario, un altro lavoro ha messo in evidenza che ritonavir, alterando il signaling di RANKL, riduce la sopravvivenza degli osteoclasti e inibisce il differenziamento dei loro precursori^[60]. Questi dati suggeriscono che le interazioni fra PI e osteoclasti compongano uno scenario molto complesso.

Gli effetti dei PI sono stati studiati anche sugli osteoblasti. Nelfinavir e lopinavir producono una diminuzione, in vitro, della deposizione di calcio da parte delle cellule staminali mesenchimali, differenziate in senso osteoblastico^[37]. Malizia et al. hanno dimostrato che indinavir e ritonavir, ma non nelfinavir e saquinavir, inducono, nelle colture di osteoblasti primari, una riduzione della produzione di fosfatasi alcalina, della deposizione di calcio e della espressione dello mRNA per RUNX-2^[61]. Considerati globalmente tutti questi lavori suggeriscono che la perdita di massa ossea indotta dai PI sia mediata da un incremento dell'attività osteoclastica e da una contemporanea riduzione di quella osteoblastica.

TERAPIA

Nella patogenesi dell'osteoporosi da HIV, oltre ai fattori di rischio specifici della malattia (virus e HAART-mediati), agiscono anche quelli tradizionali (fumo, alcol, inattività fisica, squilibri alimentari). Una corretta terapia per questi pazienti si basa, innanzitutto, sulla correzione dei fattori di rischio modificabili e poi sulla supplementazione con calcio e vitamina D. Nei casi più gravi, ove il rischio di frattura venga considerato elevato, possono essere impiegati anche i farmaci anti-riassorbitivi. I

pochi studi pubblicati hanno valutato l'efficacia di alendronato e zoledronato nell'aumentare la BMD e nel ridurre il turnover osseo, mentre non sono disponibili dati per quel che riguarda le fratture incidenti^[62-67].

Alendronato, somministrato per un periodo di due anni ha indotto un incremento significativo della BMD nei pazienti HIV-positivi^[65], mentre in un solo anno di trattamento ha prodotto una significativa diminuzione dei markers di riassorbimento osseo^[63]. Anche zoledronato ha mostrato un'azione positiva sulla BMD e sulla riduzione dei markers di turnover osseo^[62,67].

CONCLUSIONI

L'avvento della HAART ha consentito di modificare radicalmente la sopravvivenza dei pazienti con infezione da HIV, ma ha anche aumentato considerevolmente il numero e la gravità delle co-morbilità per questi pazienti. Un problema ben descritto è rappresentato dall'aumentata prevalenza di osteoporosi che rappresenta una complicanza frequente nei soggetti sieropositivi. La sua patogenesi è tuttora incerta, ma è ormai chiaro che sia il virus, sia la HAART, giocano un ruolo importante. Scarsi dati sono disponibili sulla prevalenza di fratture in corso di infezione da HIV, ma è certo che la prevalenza dell'osteoporosi è maggiore nei sieropositivi, rispetto ai sieronegativi. Tenendo presente che il lifetime risk di frattura per una donna caucasica cinquantenne è circa del 40-50% e considerando l'aumentata sopravvivenza garantita dalla HAART, è ragionevole attendersi, nei prossimi anni, un incremento esponenziale delle fratture osteoporotiche in questa popolazione e, perciò, oltre alla necessità di studiare più approfonditamente la patogenesi ed il trattamento dell'osteoporosi da HIV, è necessario controllare accuratamente i pazienti, per prevenire questa temibile complicanza.

BIBLIOGRAFIA

1. Levy JA. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. *Aids* 2009;23:147-60.
2. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *Aids* 2006;20:2165-74.
3. Arnsten JH, Freeman R, Howard AA et al. Decreased bone mineral density and increased fracture risk in aging men with or at risk for HIV infection. *Aids* 2007;21:617-23.
4. Ray S, Fatima Z, Saxena A. Drugs for AIDS. *Mini Rev Med Chem*;10:147-61.
5. Carr A, Miller J, Eisman JA, Cooper DA. Osteopenia in HIV-infected men: association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight pre-antiretroviral therapy. *Aids* 2001;15:703-9.
6. Moore AL, Vashisht A, Sabin CA et al. Reduced bone mineral density in HIV-positive individuals. *Aids* 2001;15:1731-3.
7. Tebas P, Powderly WG, Claxton S et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *Aids* 2000;14:F63-7.
8. Fernandez-Rivera J, Garcia R, Lozano F et al. Relationship between low bone mineral density and highly active antiretroviral therapy including protease inhibitors in HIV-infected patients. *HIV Clin Trials* 2003;4:337-46.
9. Vescini F, Borderi M, Buffa A et al. Bone mass in HIV-infected patients: focus on the role of therapy and sex. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:405-7.
10. Madeddu G, Spanu A, Solinas P et al. Bone mass loss and vitamin D metabolism impairment in HIV patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48:39-48.
11. Bongiovanni M, Fausto A, Cicconi P et al. Osteoporosis in HIV-infected subjects: a combined effect of highly active antiretroviral therapy and HIV itself? *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:503-4.
12. Lawal A, Engelson ES, Wang J et al. Equivalent osteopenia in HIV-infected individuals studied before and during the era of highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2001;15:278-80.
13. Dube MP, Qian D, Edmondson-Melancon H et al. Prospective, intensive study of metabolic changes associated with 48 weeks of amprenavir-based antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2002;35:475-81.
14. Bruera D, Luna N, David DO et al. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *Aids* 2003;17:1917-23.
15. Amiel C, Ostertag A, Slama L et al. BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. *J Bone Miner Res* 2004;19:402-9.
16. Landonio S, Quirino T, Bonfanti P et al. Osteopenia and osteoporosis in HIV+ patients, untreated or receiving HAART. *Biomed Pharmacother* 2004;58:505-8.
17. Cazanave C, Dupon M, Lavignolle-Aurillac V et al. Reduced bone mineral density in HIV-infected patients: prevalence and associated factors. *Aids* 2008;22:395-402.
18. Borderi M, Gibellini D, Vescini F et al. Metabolic bone disease in HIV infection. *Aids* 2009;23:1297-310.
19. Murray AB, Schmidt J, Rieke L. Retrovirus-induced osteopetrosis in mice. Ultrastructural evidence of early virus production in osteoblasts and osteocytes. *Am J Pathol* 1986;124:319-23.
20. Foster RG, Lian JB, Stein G, Robinson HL. Replication of an osteopetrosis-inducing avian leukosis virus in fibroblasts, osteoblasts, and osteopetrotic bone. *Virology* 1994;205:179-87.
21. Labat ML. Retroviruses and bone diseases. *Clin Orthop Relat Res* 1996:287-309.
22. Leads from the MMWR. Transmission of HIV through bone transplantation: case report and public health recommendations. *Jama* 1988;260:2487-8.
23. Buck BE, Resnick L, Shah SM, Malinin TI. Human immunodeficiency virus cultured from bone. Implications for transplantation. *Clin Orthop Relat Res* 1990:249-53.
24. Roder W, Muller H, Muller WE, Merz H. HIV infection in human bone. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74:179-80.

25. Mellert W, Kleinschmidt A, Schmidt J et al. Infection of human fibroblasts and osteoblast-like cells with HIV-1. *Aids* 1990;4:527-35.
26. Fessel WJ, Hurlley LB. Is HIV sequestered in bone? Possible implications of virological and immunological findings in some HIV-infected patients with bone disease. *Aids* 2003;17:255-7.
27. Gibellini D, De Crignis E, Ponti C et al. HIV-1 triggers apoptosis in primary osteoblasts and HOBIT cells through TNFalpha activation. *J Med Virol* 2008;80:1507-14.
28. Cotter EJ, Malizia AP, Chew N et al. HIV proteins regulate bone marker secretion and transcription factor activity in cultured human osteoblasts with consequent potential implications for osteoblast function and development. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23:1521-30.
29. Aukrust P, Haug CJ, Ueland T et al. Decreased bone formative and enhanced resorptive markers in human immunodeficiency virus infection: indication of normalization of the bone-remodeling process during highly active antiretroviral therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:145-50.
30. Teichmann J, Stephan E, Discher T et al. Changes in calciotropic hormones and biochemical markers of bone metabolism in patients with human immunodeficiency virus infection. *Metabolism* 2000;49:1134-9.
31. Serrano S, Marinoso ML, Soriano JC et al. Bone remodelling in human immunodeficiency virus-1-infected patients. A histomorphometric study. *Bone* 1995;16:185-91.
32. Wang L, Mondal D, La Russa VF, Agrawal KC. Suppression of clonogenic potential of human bone marrow mesenchymal stem cells by HIV type 1: putative role of HIV type 1 tat protein and inflammatory cytokines. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002;18:917-31.
33. Cotter EJ, Mallon PW, Doran PP. Is PPARgamma a Prospective Player in HIV-1-Associated Bone Disease? *PPAR Res* 2009;2009:1-9.
34. Konishi M, Takahashi K, Yoshimoto E et al. Association between osteopenia/osteoporosis and the serum RANKL in HIV-infected patients. *Aids* 2005;19:1240-1.
35. Mora S, Zamproni I, Cafarelli L et al. Alterations in circulating osteoimmune factors may be responsible for high bone resorption rate in HIV-infected children and adolescents. *Aids* 2007;21:1129-35.
36. Gibellini D, Borderi M, De Crignis E et al. RANKL/OPG/TRAIL plasma levels and bone mass loss evaluation in antiretroviral naive HIV-1-positive men. *J Med Virol* 2007;79:1446-54.
37. Fakruddin JM, Laurence J. HIV envelope gp120-mediated regulation of osteoclastogenesis via receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (RANKL) secretion and its modulation by certain HIV protease inhibitors through interferon-gamma/RANKL cross-talk. *J Biol Chem* 2003;278:48251-8.
38. Fakruddin JM, Laurence J. Interactions among human immunodeficiency virus (HIV)-1, interferon-gamma and receptor of activated NF-kappa B ligand (RANKL): implications for HIV pathogenesis. *Clin Exp Immunol* 2004;137:538-45.
39. Yamada N, Tsujimura T, Ueda H et al. Down-regulation of osteoprotegerin production in bone marrow macrophages by macrophage colony-stimulating factor. *Cytokine* 2005;31:288-97.
40. Kalter DC, Nakamura M, Turpin JA et al. Enhanced HIV replication in macrophage colony-stimulating factor-treated monocytes. *J Immunol* 1991;146:298-306.
41. Bergamini A, Perno CF, Dini L et al. Macrophage colony-stimulating factor enhances the susceptibility of macrophages to infection by human immunodeficiency virus and reduces the activity of compounds that inhibit virus binding. *Blood* 1994;84:3405-12.
42. Wang J, Roderiquez G, Oravec T, Norcross MA. Cytokine regulation of human immunodeficiency virus type 1 entry and replication in human monocytes/macrophages through modulation of CCR5 expression. *J Virol* 1998;72:7642-7.
43. Haine V, Fischer-Smith T, Rappaport J. Macrophage colony-stimulating factor in the pathogenesis of HIV infection: potential target for therapeutic intervention. *J Neuroimmune Pharmacol* 2006;1:32-40.
44. Martin JL, Brown CE, Matthews-Davis N, Reardon JE. Effects of antiviral nucleoside analogs on human DNA polymerases and mitochondrial DNA synthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:2743-9.
45. Lewis W, Dalakas MC. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nat Med* 1995;1:417-22.
46. Brinkman K, ter Hofstede HJ, Burger DM et al. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *Aids* 1998;12:1735-44.
47. Walker UA, Setzer B, Venhoff N. Increased long-term mitochondrial toxicity in combinations of nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors. *Aids* 2002;16:2165-73.
48. Moyle GJ, Datta D, Mandalia S et al. Hyperlactataemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: relevance, reproducibility and possible risk factors. *Aids* 2002;16:1341-9.
49. Boubaker K, Flepp M, Sudre P et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2001;33:1931-7.
50. Birkus G, Hitchcock MJ, Cihlar T. Assessment of mitochondrial toxicity in human cells treated with tenofovir: comparison with other nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:716-23.
51. Pan G, Wu X, McKenna MA et al. AZT enhances osteoclastogenesis and bone loss. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004;20:608-20.
52. Barrios A, Garcia-Benayas T, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Tenofovir-related nephrotoxicity in HIV-infected patients. *Aids* 2004;18:960-3.
53. Gupta SK, Eustace JA, Winston JA et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005;40:1559-85.
54. Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naive HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:743-6.
55. Peyriere H, Reynes J, Rouanet I et al. Renal tubular dysfunction associated with tenofovir therapy: report of 7 cases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:269-73.
56. Venhoff N, Setzer B, Melkaoui K, Walker UA. Mitochondrial toxicity of tenofovir, emtricitabine and abacavir alone and in combination with additional nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Ther* 2007;12:1075-85.
57. Brim NM, Cu-Uvin S, Hu SL, O'Bell JW. Bone disease and pathologic fractures in a patient with tenofovir-induced Fanconi syndrome. *AIDS Read* 2007;17:322-8, C3.

58. Parsonage MJ, Wilkins EG, Snowden N et al. The development of hypophosphataemic osteomalacia with myopathy in two patients with HIV infection receiving tenofovir therapy. *HIV Med* 2005;6:341-6.
59. Jain RG, Lenhard JM. Select HIV protease inhibitors alter bone and fat metabolism ex vivo. *J Biol Chem* 2002;277:19247-50.
60. Wang MW, Wei S, Faccio R et al. The HIV protease inhibitor ritonavir blocks osteoclastogenesis and function by impairing RANKL-induced signaling. *J Clin Invest* 2004;114:206-13.
61. Malizia AP, Cotter E, Chew N et al. HIV protease inhibitors selectively induce gene expression alterations associated with reduced calcium deposition in primary human osteoblasts. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2007;23:243-50.
62. Bolland MJ, Grey AB, Horne AM et al. Annual zoledronate increases bone density in highly active antiretroviral therapy-treated human immunodeficiency virus-infected men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1283-8.
63. Guaraldi G, Orlando G, Madeddu G et al. Alendronate reduces bone resorption in HIV-associated osteopenia/osteoporosis. *HIV Clin Trials* 2004;5:269-77.
64. McComsey GA, Kendall MA, Tebas P et al. Alendronate with calcium and vitamin D supplementation is safe and effective for the treatment of decreased bone mineral density in HIV. *Aids* 2007;21:2473-82.
65. Mondy K, Powderly WG, Claxton SA et al. Alendronate, vitamin D, and calcium for the treatment of osteopenia/osteoporosis associated with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:426-31.
66. Negro E, Martinez-Lopez E, Paredes R et al. Reversal of HIV-1-associated osteoporosis with once-weekly alendronate. *Aids* 2005;19:343-5.
67. Huang J, Meixner L, Fernandez S, McCutchan JA. A double-blinded, randomized controlled trial of zoledronate therapy for HIV-associated osteopenia and osteoporosis. *Aids* 2009;23:51-7.



Bisfosfonati orali e rischio di cancro dell'esofago

Renata Caudarella¹, Elisabetta Rizzoli², Angela Buffa³, Saverio Gnudi⁴,
Cristiano Maria Francucci⁵

¹GVM Care and Research - Casa di Cura Villalba, Bologna; ²Medicina Interna Prof. Borghi, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche DIMEC Policlinico S. Orsola-Malpighi; ³Programma Dipartimentale Malattie Reumatiche, del Connettivo e del Metabolismo Osseo-Responsabile Dott. ssa Nazzarena Malavolta. Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Sant'Orsola Malpighi; ⁴Poliambulatorio Specialistico San Camillo- Bologna; ⁵GVM Care and Research - San Pier Damiano Hospital - Faenza (Ravenna) - Dipartimento di Post Acuzie e Continuità Assistenziale, UOC di Medicina Riabilitativa, IRCCS-INRCA-Ancona

Riassunto. L'osteoporosi è una malattia metabolica dello scheletro caratterizzata da una perdita di massa ossea e della resistenza ossea che porta ad un aumento del rischio di frattura. Un aumento della mortalità è stato osservato nei pazienti che hanno presentato fratture osteoporotiche rispetto alla popolazione generale; viceversa, il trattamento medico per l'osteoporosi sembra associarsi ad una riduzione della mortalità. Le terapie farmacologiche hanno come end-point primitivo la riduzione delle fratture, mediante l'inibizione del riassorbimento osseo e/o la stimolazione dell'osteof ormazione. I bisfosfonati (BPs) sono i farmaci attualmente più prescritti per il trattamento e la prevenzione dell'osteoporosi sia nelle donne in età postmenopausale sia nei maschi.

Parole chiave: osteoporosi, bisfosfonati, tratto gastro-esofageo

Abstract. Osteoporosis is a metabolic disorder of the skeleton characterized by a loss of bone mass and bone resistance leading to an increased risk of fracture. An increase in mortality was observed in patients who had osteoporotic fractures with respect to the general population. conversely, medical treatment for osteoporosis appears to be associated with a reduction in mortality. Pharmacological therapies have the primitive end-point of reducing fractures by inhibiting bone resorption and / or the stimulation of bone formation. Bisphosphonates (BPs) are the most prescribed drugs for treating and preventing osteoporosis in both postmenopausal women and males.

Keywords: osteoporosis, bisphosphonates, gastro-esophageal tract

CONCETTI GENERALI SUI BISFOSFONATI

I BPs derivano dal pirofosfato inorganico con un atomo di carbonio centrale non idrolizzabile, un gruppo idrossilico e due gruppi fosfato laterali. La struttura chimica dei BPs conferisce una forte affinità per la componente minerale dell'osso facilitando la loro captazione da parte degli osteoclasti. Ne segue un arresto della crescita ed apoptosi degli osteoclasti con conseguente inibizione del riassorbimento osseo. L'aggiunta di un gruppo azotato aumenta la potenza antiassorbitiva dei bisfosfonati fino a 10000 volte. Il meccanismo di azione è diverso nei BPs azotati (NBP) rispetto a quello dei BPs di prima generazione quali etidronato e clodronato che provocano la morte degli osteoclasti generando un analogo citotossico dell'ATP. Molti degli effetti biologici dei NBP sono legati alla loro interferenza sulla via metabolica della sintesi del mevalonato. Gli NBP usati nella pratica clinica comprendono

alendronato, ibandronato, risedronato, pamidronato ed acido zoledronico che possono essere somministrati sia per via orale sia per via endovenosa. Nonostante il profilo relativamente sicuro dei NBP assunti per via orale e la provata efficacia nella riduzione delle fratture, il loro uso è stato associato a diversi eventi avversi quali osteonecrosi del mascellare, fibrillazione atriale, fratture atipiche ed patologie gastrointestinali (esofagiti, ulcere, stenosi e cancro dell'esofago). Ribeiro et al. hanno osservato nelle biopsie di pazienti con esofagite, del materiale cristallino che assomigliava a frammenti di compresse di alendronato, indicando sia una lunga possibilità di permanenza delle compresse nell'esofago sia un nesso causale con l'esofagite. Nel follow-up endoscopico dei pazienti che avevano sviluppato una esofagite, sono state osservate alterazioni persistenti anche dopo la guarigione clinica dell'esofagite. Si è ipotizzato che la persistenza

per un lungo periodo di una lesione nella mucosa esofagea possa contribuire allo sviluppo del cancro esofageo che ha una prognosi infausta in Europa e negli USA, la sopravvivenza a 5 anni oscilla tra il 12% e il 20%. Il cancro dell'esofago presenta due tipi istologici principali: l'adenocarcinoma esofageo (EAC) e il carcinoma esofageo a cellule squamose (ESCC). Il tipo istologico più comune è il cancro dell'ESCC che rappresentava fino al 2012, l'87% di tutti i casi di cancro esofageo. Il ESCC è la forma più comune nei paesi in via di sviluppo e in Cina; viceversa, nei paesi Occidentali (Nord America, Europa occidentale e Australia) l'EAC è diventato il tipo più comune: questa modificazione è stata correlata ad un aumento dell'obesità, della malattia da reflusso gastroesofageo e alla presenza di esofago di Barrett.

AZIONE DEI BISFOSFONATI SUL TRATTO GASTRO-ESOFAGEO

Tutti gli NBP somministrati per via orale inducono effetti avversi gastrointestinali quali dispepsia, disfagia, pirosi e alterazioni infiammatorie (esofagite erosiva, ritardo nella guarigione dei tratti esofagei interessati, alterazioni della mucosa). La comparsa di esofagiti severe è stata riportata nei pazienti che assumono NBPS per via orale in particolare l'alendronato. La riduzione del dosaggio e della frequenza di assunzione dei NBP per via orale, unitamente alla introduzione di NBP per via endovenosa come l'acido zoledronico, che non viene a contatto diretto con la mucosa esofagea, hanno contribuito a ridurre l'incidenza di esofagiti. Si ipotizza, che la comparsa di un adenocarcinoma in seguito alla somministrazione per via orale dei BP sia la conseguenza della lesione ed infiammazione che segue all'azione di contatto tra le compresse e la mucosa esofagea.

Nel periodo che intercorre tra l'immissione in commercio dell'alendronato 1994 e il 2008, alla US Food and Drug Administration sono stati segnalati 23 casi di pazienti con carcinoma dell'esofago; l'alendronato veniva identificato come il responsabile diretto (o in associazione con altri farmaci) dell'insorgenza della neoplasia. Contemporaneamente venivano descritti in Europa e in Giappone, altri 31 casi di cancro esofageo in pazienti che assumevano NBP. Queste segnalazioni hanno suggerito la possibilità che i BP fossero coinvolti nello sviluppo del cancro esofageo. Dopo queste prime segnalazioni, per confermare una possibile associazione tra uso dei NBP e cancro

dell'esofago, sono stati pubblicati numerosi studi osservazionali che hanno fornito peraltro risultati contrastanti. Infatti, alcuni studi hanno rilevato un rischio significativamente aumentato nei soggetti di sesso femminile e in quelli che avevano assunto per un lungo periodo di tempo NBP. Altri viceversa hanno riportato una riduzione o nessun aumento nel rischio di carcinoma dell'esofago tra i soggetti trattati con NBP in confronto ai non trattati, includendo anche quelli con anamnesi di esofago di Barrett. L'esofago di Barrett rappresenta una condizione precancerogena con una incidenza di adenocarcinoma molto più elevata rispetto alla popolazione generale. I risultati di uno studio Svedese caso-controllo hanno riproposto il problema del ruolo critico svolto dall'esofago di Barrett. Nel 38% dei casi di adenocarcinoma esofageo non veniva diagnosticata la presenza dell'esofago di Barrett; inoltre l'associazione tra sintomi da reflusso gastro-esofageo e carcinoma era altrettanto significativa di quella osservata nei soggetti con esofago di Barrett. Di conseguenza Lagergren et al. (1999) hanno ipotizzato che la malattia da reflusso gastro-esofageo piuttosto che l'esofago di Barrett possa svolgere un ruolo chiave nello sviluppo dell'adenocarcinoma esofageo. I risultati dello studio di M Solaymani-Dodaran, et al. (2004) hanno dimostrato che il rischio di cancro dell'esofago è aumentato di circa 10 volte nei pazienti con esofago di Barrett rispetto alla popolazione generale. In uno studio caso-controllo utilizzando i risultati del database Primary Care Clinical Information Unit Research, nel periodo compreso tra il 1993 e il 2001, Ang C. et al (2016) hanno identificato 1979 esofagei con un aumento del 34% del rischio ($OR_{adj} = 1.34$; 95% CI: 1.03, 1.74) di cancro dell'esofago nei soggetti che usavano NBP. I risultati di questo studio non dimostravano che i processi infiammatori provocati dai NBP e dagli altri farmaci usati (tetracicline, spironolattone) inducano un aumento significativo del rischio di cancro gastro-esofageo. Non risulta pertanto chiaro agli autori, il motivo per il quale chi assume NBP presenti un aumento del rischio del cancro esofageo. Questi risultati potrebbero rappresentare una vera associazione causale; infatti i BP provocano dispepsia e altre alterazioni infiammatorie (es. esofagiti) che possono favorire l'insorgenza di questa neoplasia. Un'altra possibile spiegazione è stata fornita in uno studio Danese che segnalava come i pazienti in trattamento con NBP a causa della maggior frequenza di effetti avversi gastrointestinali, venivano sottoposti molto più

frequentemente ad indagini endoscopiche (4,1% vs. 1,7%). Questo potrebbe portare ad una più precoce diagnosi del cancro esofageo e ad una più accurata classificazione di qualche tumore esofageo vicino alla giunzione esofagogastrica, che avrebbe potuto essere erroneamente classificato come di origine gastrica.

Anche 3 meta-analisi, hanno mostrato risultati contrastanti. La prima di Andrici et al. (2012) suggeriva una associazione positiva tra bisfosfonati e cancro dell'esofago. La seconda di Sun et al. (2013) non mostrava un aumento del rischio di cancro esofageo nei pazienti che assumevano bisfosfonati. Infine nella terza, Oh et al. (2012) non trovavano una associazione positiva, ma ipotizzavano un possibile aumento del rischio di sviluppare un cancro dell'esofago nei soggetti che assumevano bisfosfonati a lungo termine. Infine, tramite una revisione sistematica e metanalisi di studi osservazionali, non è stato possibile trovare un aumento significativo del rischio tra uso di NBPs e cancro esofageo, o terapia con alendronato e cancro esofageo. Sebbene la disamina dei dati della letteratura non indichi una chiara connessione tra NBPs e cancro dell'esofago, è necessario usare grande prudenza quando si prescrivono questi farmaci a pazienti con preesistenti fattori di rischio per il cancro esofageo o della giunzione esofago-gastrica (stenosi esofagee, reflusso gastroesofageo di grado severo o acalasia). Sono stati riportati rari casi di carcinoma esofageo in pazienti trattati con BPs per via orale. Le meta-analisi presenti in letteratura hanno fornito risultati contrastanti e la FDA non è ancora giunta alla conclusione che i pazienti trattati con BPs presentino un aumento del rischio dell'adenocarcinoma esofageo.

Analogamente, una speciale attenzione deve essere riservata ai pazienti in trattamento con NBPs per via orale che sviluppino sintomi suggestivi di questa patologia.

BIBLIOGRAFIA

- Russell RG. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068: 367-401 [PMID: 16831938]
- Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanisms of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1032-1045.
- Ang C, Doyle E, Branch A. Bisphosphonates As Potential Adjuvants For Patients With Cancers Of The Digestive System. *World J Gastroenterol* 2016 January 21; 22(3): 906-916
- de Groen PC, Lubbe DF, Hirsch LJ, et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. *N Engl J Med* 1996; 335: 1016-21.
- Ribeiro A, DeVault KR, Wolfe JT III, Stark ME. Alendronate-associated esophagitis: endoscopic and pathologic features. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 525-8.
- Morden NE, Munson JC, Smith J, Mackenzie TA, Liu SK, Tosteson NA. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal toxicity; a study of cancer and early signals of esophageal injury. *Osteoporos Int* 2015; 26: 663-672
- Busby J, Murchie P, Murray L. et al., The effect of medications which cause inflammation of the gastro-oesophageal tract on cancer risk: a nested case-control study of routine Scottish data. *Int. J. Cancer*: 2017; 140: 1828-1835
- Andrici J, Tio M, Eslick G D. Meta-analysis: oral bisphosphonates and the risk of oesophageal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 708-716
- Abbas G, Krasna M. Overview of esophageal cancer. *Ann Cardiothorac Surg* 2017;6: 131-136
- Wysowski DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use. *N Engl J Med* 2009; 360: 89-90.
- Wysowski DK. Oral bisphosphonate and oesophageal cancer. *BMJ* 2010;341:c4506
- Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-31.
- Solaymani-Dodaran E, Logan R F A, West J, Card T, Coupland C. Risk of oesophageal cancer in Barrett's oesophagus and gastro-oesophageal reflux. *Gut* 2004;53:1070-1074.
- Sun K, Liu JM, Sun HX, et al. Bisphosphonate treatment and risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Osteoporos Int* 2013;24:279-86
- Oh YH, Yoon C, Park SM. Bisphosphonate use and gastrointestinal tract cancer risk: meta-analysis of observational studies. *World J Gastroenterol* 2012;18:5779-88
- Wright E, Schofield PT, Molokhia M. Bisphosphonates and evidence for association with esophageal and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis



Artropatie infiammatorie croniche e Denosumab

Nazzarena Malavolta, Elisa Rossi, Stefania Corvaglia, Angela Buffa, Beatrice Maranini

Programma Dipartimentale di Malattie Reumatiche e del Connettivo e Malattie Metaboliche dell'osso, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, AOU di Bologna Policlinico S.Orsola-Malpighi, Alma Mater Studiorum Università degli Studi di Bologna

Riassunto. Le erosioni ossee sono una caratteristica tipica delle artropatie infiammatorie croniche. L'osteoporosi in corso di queste patologie è sostenuta in particolare da citochine proinfiammatorie, come TNF, IL-1 e IL-6, che stimolano l'espressione del recettore RANK e del suo ligando RANKL, specialmente sui fibroblasti sinoviali. Tutti questi sono elementi coinvolti nel processo di differenziazione osteoclastica che conduce alla formazione di osteoclasti maturi a partire dai loro precursori cellulari. Il Denosumab è un anticorpo monoclonale IgG2 impiegato per il trattamento di osteoporosi e metastasi ossee. Questo farmaco è un inibitore di RANKL e agisce mimando l'azione fisiologica dell'osteoprotegerina, inibitore di RANKL, che risulta diminuita nei pazienti con ridotta densità minerale ossea. Numerosi studi hanno dimostrato una significativa efficacia del Denosumab nel ridurre il volume e l'ampiezza delle erosioni nei pazienti con artrite reumatoide e nel prevenire la perdita ossea metacarpale. Il Denosumab sembra essere efficace nel bloccare la progressione del danno articolare rispetto al placebo, alendronato e terapia biologica in modo sicuro, ma senza avere effetti sulla riduzione dello spazio articolare e sull'attività della malattia articolare.

Parole chiave: artropatie infiammatorie, erosioni ossee, denosumab, RANKL, citochine proinfiammatorie

Abstract. Bone erosions are typical features of chronic inflammatory arthropathies. Osteoporosis in these pathologies is mainly supported by proinflammatory cytokines such as TNF, IL-1 and IL-6, which stimulate the expression of the RANK receptor and its ligand RANKL, especially on the synovial fibroblasts. These molecules are involved in osteoclast differentiation, which leads to the formation of mature osteoclasts from cellular precursors. Denosumab is a monoclonal antibody IgG2 used to treat osteoporosis and bone metastases. This drug is a RANKL inhibitor and it acts like the physiologic osteoprotegerine, an inhibitor of RANKL, which is decreased in patients with reduced bone mineral density. Several studies have shown significant efficacy of Denosumab in reducing the volume and width of erosions in patients with rheumatoid arthritis and preventing metacarpal bone loss. Denosumab appears to be effective in blocking the progression of joint damage compared with placebo, alendronate and biological therapy safely but without affecting the reduction of joint space and joint activity.

Keywords: inflammatory arthropathies, bone erosions, denosumab, RANKL proinflammatory cytokines

INTRODUZIONE

Le artropatie infiammatorie, come l'artrite reumatoide (AR), la spondilite anchilosante (SA), l'artrite psoriasica (AP) sono malattie croniche caratterizzate da sinovite persistente e infiammazione sistemica che portano a distruzione articolare.^[1] Le erosioni ossee marginali e l'osteoporosi (OP) iuxta-articolare sono caratteristiche delle artropatie infiammatorie croniche.^[2] Si ritiene che entrambi questi tipi di danno osseo siano mediati dagli osteoclasti e dal sistema Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand (RANKL), elemento chiave della distruzione

articolare in AR.^[3] Il RANKL è essenziale per il differenziamento, l'attivazione, la sopravvivenza degli osteoclasti.^[4]

Il Denosumab è un anticorpo monoclonale completamente umanizzato che si lega in modo specifico al RANKL, inibisce il riassorbimento osseo^[5] ed è in grado di incrementare la densità minerale ossea (BMD) sia a livello dell'osso corticale che trabecolare^[6] e di ridurre la porosità corticale.^[7]

Recenti evidenze scientifiche hanno dimostrato che il Denosumab è in grado di ridurre il volume e l'ampiezza delle erosioni nei pazienti con AR^[8] e di prevenire la perdita ossea metacarpale.^[9, 10]

CITOCINE PROINFIAMMATORIE E DENOSUMAB

Le citochine proinfiammatorie (TNF, IL-1, IL-6) sono in grado di stimolare l'espressione del recettore RANK, del suo ligando RANKL e dunque la differenziazione osteoclastica: infatti il TNF può indurre la differenziazione di monociti e macrofagi nei precursori degli osteoclasti.^[11] RANK è espresso dai fibroblasti sinoviali, dagli osteoclasti e dai loro precursori, i quali, in seguito al legame ad elevata affinità con RANKL (prodotto da linfociti T attivati e dai fibroblasti sinoviali), differenziano in osteoclasti maturi. Inoltre il TNF inibisce l'apoptosi degli osteoclasti mediante l'attivazione del pathway mTOR (Mammalian Target of Rapamycin)/S6 chinasi, via deputata al signalling di sopravvivenza degli osteoclasti. L'inibizione di questo pathway in vitro determina l'apoptosi degli osteoclasti e blocca la perdita di BMD.^[12]

Anche l'induzione di SYK (Spleen Tyrosine Kinase) mediata da ITAM (Immunoreceptor Tyrosine-based Activation Motif) e FcγR (recettore Fc dell'immunoglobulina G) è coinvolta nell'attivazione degli osteoclasti.^[13]

Nonostante le cellule Th1 non siano considerate una sottopopolazione linfocitaria con proprietà osteoclastogena, la deplezione selettiva di Th1 e Th17 ha mostrato una riduzione dell'infiammazione e della perdita di massa ossea nei modelli murini.^[14] Le cellule Th17 producono infatti IL-17, citochina che stimola l'ulteriore rilascio, da parte dei macrofagi, di citochine e chemochine pro-infiammatorie, con conseguente espressione di RANKL.^[15]

Negli anni sono stati sviluppati diversi inibitori di RANKL. Il primo, nel 1998, è stato un OPG ricombinante (Fc-OPG) derivato da *Escherichia Coli*. In seguito si è prodotto un anticorpo anti-RANKL totalmente umano, il Denosumab, una IgG2. Esso ha una più modesta affinità per RANKL rispetto a Fc-OPG, tuttavia questa minore affinità è compensata dalla più lunga emivita.^[16] Inoltre il Denosumab non lega altri componenti della famiglia TNF, come TRAIL (TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand), CF40L, TNF-α e TNF-β, risultando più specifico rispetto a Fc-OPG, il quale lega invece anche TRAIL.^[5]

Artrite reumatoide

Oltre all'infiammazione sistemica anche l'autoimmunità è importante nella patogenesi dell'OP nell'AR. Gli anticorpi anti-peptidi citrullinati (ACPA) possono legarsi ai precursori degli osteoclasti e stimolare il rilascio del TNF, che a sua volta stimola la differenziazione di queste cellule in osteoclasti maturi.^[17] Uno

studio di Kleyer et al.^[18] ha evidenziato come soggetti senza segni clinici di artrite, ma con ACPA circolanti, mostrino un assottigliamento della corticale ossea, ancor prima dell'esordio franco di artrite reumatoide.

La perdita ossea locale e sistemica nei pazienti con artrite reumatoide ha suggerito come l'inibizione di RANKL possa rappresentare un target terapeutico adeguato per limitare i danni causati dal riassorbimento osseo.^[19]

Cohen et al.^[20] ha mostrato come dopo 12 mesi di terapia con Denosumab associato a Metotrexato si osservi una riduzione dello score di erosione ossea alla risonanza magnetica (RM). Inoltre si evidenzia una riduzione dei markers di turnover osseo (CTX-I e PINP) e un aumento della BMD. Non si è osservato un effetto del Denosumab sulla riduzione dello spazio articolare, end point surrogato di danno cartilagineo.

Similmente, Sharp et al.^[10] ha dimostrato una correlazione tra BMD, score di erosione ossea alla RM e spessore di osso corticale. Dopo 12 mesi di terapia con Denosumab e Metotrexato si è osservato un aumento dello spessore corticale delle ossa metacarpali e BMD.

In uno studio di Deodhar et al.^[9] si è dimostrato come il Denosumab agisca sulle erosioni ossee non solo prevenendo la perdita di massa ossea, ma anche incrementando la BMD delle articolazioni delle mani. Un precedente studio di Deodhar et al.^[21] ha mostrato come la perdita di BMD a livello delle articolazioni delle mani nei pazienti con AR sia predittiva di deterioramento funzionale della mano. Il Denosumab sembrerebbe in grado di bloccare questo progressivo peggioramento funzionale.

Evidenze scientifiche hanno mostrato che i farmaci biologici possono prevenire le erosioni, ma nessun agente sembrerebbe in grado di inibire la perdita di osso periarticolare.^[22] Si potrebbe postulare l'esistenza di differenti meccanismi patogenetici che conducono alla perdita di massa ossea, per cui l'osteoporosi periarticolare avrebbe un meccanismo patogenetico TNF-indipendente. Il Denosumab potrebbe quindi rappresentare una valida alternativa ai farmaci anti-TNF per le manifestazioni osteoporotiche in questi pazienti.

Un recente trial giapponese di Takeuchi et al.^[23] ha mostrato risultati analoghi a quelli degli studi precedentemente citati: il Denosumab è in grado di inibire in modo significativo la progressione di erosioni ossee a 12 mesi dall'inizio della terapia se comparato col placebo, alla valutazione dello score di Sharp.

In questo studio sembrerebbe però non esserci alcun effetto sull'attività di malattia sulla base dei valori di DAS28 e HAQ.

Uno studio di Yue et al.^[8] ha evidenziato come il Denosumab, oltre a garantire una riduzione del 25% delle dimensioni delle erosioni già esistenti, limiti anche lo sviluppo di future erosioni articolari, determinando anche un aumento della sclerosi marginale, come riportato dalla TC ad alta risoluzione. Al contrario, nel medesimo studio, il gruppo di pazienti trattato con alendronato non ha mostrato un miglioramento delle erosioni. I bifosfonati infatti devono essere internalizzati nella matrice minerale ossea per inibire la funzione degli osteoclasti, mentre il Denosumab, che è un anticorpo circolante, può agire a livello extracellulare.

Il contemporaneo impiego di Denosumab e bifosfonati si è rivelato promettente: uno studio di Dore et al.^[24] ha mostrato che i pazienti trattati con Denosumab e un bifosfonato avevano un maggiore aumento della BMD in confronto ai pazienti trattati con bifosfonati in monoterapia. Il Denosumab si è inoltre dimostrato efficace nel ridurre il rischio di perdita di massa ossea anche nei pazienti in terapia con glucocorticoidi, senza incrementare il tasso di eventi avversi.

Anche l'aggiunta di Metotrexato al Denosumab sembra rappresentare una potenziale opzione terapeutica per la prevenzione del riassorbimento osseo in questi pazienti.^[23]

Quindi, come riscontrato dalla recente metanalisi di Boleto et al.^[25] il Denosumab sembra essere efficace nel bloccare la progressione del danno articolare rispetto al placebo, alendronato e terapia biologica in modo sicuro, ma senza avere effetti sulla riduzione dello spazio articolare e sull'attività di malattia.

Infine, uno studio di Mochizuki et al. di recente pubblicazione^[26] ha mostrato come dopo 12 mesi di terapia con Denosumab si osservi un incremento non solo della BMD delle piccole articolazioni delle mani, costituite in percentuale maggiore da osso corticale, ma anche della BMD lombare, dell'anca e del collo del femore. Inoltre si è riscontrato il raggiungimento di altri 2 endpoints: il *total modified Sharp score* (mTSS) e l'*erosion* (EN) score. L'aumento della BMD sembra correlare maggiormente con la BMD registrata prima di cominciare il trattamento piuttosto che con l'attività di malattia. La combinazione della terapia di fondo per AR e di Denosumab sembra essere protettiva nei confronti dell'OP e della

distruzione articolare.

Spondilite anchilosante

La prevalenza dell'OP è stata stimata del 32% nei pazienti con SA e il rischio di fratture vertebrali è maggiore di 6-7 volte rispetto ai controlli sani.^[27, 28] Il rischio di frattura risulta essere maggiore di 6 volte nei pazienti con SA che presentano sindesmofiti rispetto al gruppo di pazienti senza sindesmofiti.^[27]

Recentemente è stato dimostrato che i pazienti con SA hanno livelli sierici di RANKL più elevati. Inoltre, il rapporto tra RANKL e osteoprotegrina (recettore decoy del RANKL) è aumentato in questi pazienti suggerendo un possibile squilibrio tra il riassorbimento e la formazione ossea per aumento dell'attività osteoclastogenica. Ciò potrebbe contribuire alla patogenesi della ridotta BMD nella SA^[29] e fornisce alcune evidenze per supportare l'utilizzo di Denosumab nei pazienti con SA e ridotta massa ossea. Tuttavia, attualmente non sono disponibili studi sul Denosumab nel trattamento dell'OP in SA e il suo potenziale beneficio è al momento sconosciuto. Nella SA i farmaci anti TNF- α possono incrementare la BMD a livello femorale e vertebrale.^[30] Pertanto l'utilizzo di Denosumab nella SA è consigliato in caso di controindicazioni ai farmaci antiTNF- α e ai bifosfonati.^[31]

Sono necessari studi per chiarire il ruolo di questo farmaco sui sindesmofiti e dunque sulle possibilità di impiego nella SA.

Artrite psoriasica

Nei pazienti affetti da PsA gli studi hanno mostrato risultati contrastanti circa la frequenza dell'OP. Anche nella PsA l'infiammazione sistemica può contribuire alla perdita di massa ossea. In particolare le cellule Th17 producono IL-17, citochina che stimola il rilascio da parte dei macrofagi di citochine e chemochine pro-infiammatorie (quali TNF, IL-1 e IL-6) e metalloproteasi. Queste citochine a loro volta amplificano l'espressione di RANKL e promuovono il differenziamento dei precursori degli osteoclasti.^[15] Anche l'espressione di RANKL sulle cellule Th17 sembra contribuire all'aumentata osteoclastogenesi. Il Denosumab, se combinato con agenti che agiscono sulle citochine proinfiammatorie responsabili del danno articolare e osseo, sembra rappresentare un'importante potenzialità terapeutica.^[32]

Denosumab e regolazione immune

Si ritiene che il Denosumab svolga anche un'importante funzione nella regolazione immune. RANKL infatti induce tolleranza

immunologica promuovendo la formazione di cellule T reg.^[33] Tuttavia il Denosumab non sembrerebbe determinare effetti sulla composizione leucocitica di linfociti T totali, T helper, T citotossici, linfociti B o cellule NK.^[34] Recenti studi hanno individuato come gli osteoclasti giochino un importante ruolo nella regolazione del microambiente circostante alle cellule staminali ematopoietiche e nello sviluppo dei linfociti B all'interno del midollo osseo, inoltre sembrano partecipare attivamente alla mobilitazione delle cellule staminali ematopoietiche dal midollo osseo al torrente circolatorio.^[35, 36] Un recente studio di Rossini et al.^[37] ha mostrato, durante il trattamento con Denosumab, un incremento significativo del numero delle cellule B e T, risultato che richiede però ulteriori studi di conferma per meglio comprendere il ruolo degli inibitori di RANKL anche sul sistema immunitario.

CONCLUSIONI

Negli ultimi anni, notevole interesse è stato dedicato all'impiego di Denosumab nei pazienti con AR, e si è dimostrata una significativa efficacia sulle erosioni ossee, sia radiograficamente che alla RM, mentre la riduzione dello spazio articolare (surrogato del danno cartilagineo) continua progressivamente anche dopo l'instaurarsi della terapia con questo farmaco.^[20] Poiché è proprio il danno cartilagineo e non la ridotta BMD ad essere il principale elemento responsabile di disabilità in questi pazienti,^[38] gli inibitori di RANKL appaiono non sufficienti per la terapia del danno articolare e devono essere associati all'utilizzo di farmaci di fondo. Il Metotrexate, in combinazione con Denosumab, si è rivelato non sufficiente per questo scopo negli studi condotti.

Risultati promettenti si sono ottenuti con l'impiego congiunto di Denosumab e bDMARDs nei pazienti con AR e l'associazione è risultata più efficace nell'inibire il danno articolare, senza incrementare gli effetti avversi. Saranno necessari ulteriori studi in futuro per confermare questo dato.

BIBLIOGRAFIA

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(9746):1094-108.
2. Deodhar A, Woolf A. Bone mass measurement and bone metabolism in rheumatoid arthritis: a review. *Br J Rheumatol*. 1996;35:309-22.
3. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *Jama*. 2004;292(4):490-5.
4. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(7):3597-602.
5. Kostenuik PJ, Nguyen HQ, McCabe J, Warmington KS, Kurahara C, Sun N, et al. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL. *J Bone Miner Res*. 2009;24(2):182-95.
6. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmeyer D, Cheung AM, Shane E, et al. Microarchitectural Deterioration of Cortical and Trabecular Bone: Differing Effects of Denosumab and Alendronate. *J Bone Miner Res*. 2010;25(8):1886-94.
7. Kostenuik PJ, Smith SY, Jollette 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(2):151-61.
8. Yue J, Griffith JF, Xiao F, Shi L, Wang D, Shen J, et al. Repair of bone erosion in rheumatoid arthritis by denosumab: A high-resolution peripheral quantitative computed tomography study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016.
9. Deodhar A, Dore RK, Mandel D, Schechtman J, Shergy W, Trapp R, et al. Denosumab-mediated increase in hand bone mineral density associated with decreased progression of bone erosion in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(4):569-74.
10. Sharp JT, Tsuji W, Ory P, Harper-Barek C, Wang H, Newmark R. Denosumab prevents metacarpal shaft cortical bone loss in patients with erosive rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(4):537-44.
11. Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest*. 2000;106(12):1481-8.
12. Glantschnig H, Fisher JE, Wesolowski G, Rodan GA, Reszka AA. M-CSF, TNFalpha and RANK ligand promote osteoclast survival by signaling through mTOR/S6 kinase. *Cell Death Differ*. 2003;10(10):1165-77.
13. Zou W, Kitaura H, Reeve J, Long F, Tybulewicz VL, Shattil SJ, et al. Syk, c-Src, the alpha3 integrin, and ITAM immunoreceptors, in concert, regulate osteoclastic bone resorption. *J Cell Biol*. 1762007. p. 877-88.
14. Chiang EY, Kolumam GA, Yu X, Francesco M, Ivelja S, Peng I, et al. Targeted depletion of lymphotoxin-alpha-expressing TH1 and TH17 cells inhibits autoimmune disease. *Nat Med*. 2009;15(7):766-73.
15. McInnes IB, Buckley CD, Isaacs JD. Cytokines in rheumatoid arthritis - shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):63-8.
16. Lacey DL, Boyle WJ, Simonet WS, Kostenuik PJ, Dougall WC, Sullivan JK, et al. Bench to bedside: elucidation of the OPG-RANK-RANKL pathway and the development of denosumab. *Nat Rev Drug Discov*. 2012;11(5):401-19.
17. Schett G, Gravallesse E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(11):656-64.
18. Kleyer A, Finzel S, Rech J, Manger B, Krieter M, Faustini F, et al. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein

- antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(5):854-60.
19. Chiu YG, Ritchlin CT. Denosumab: targeting the RANKL pathway to treat rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;17(1):119-28.
 20. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, Ory PA, Peterfy CG, Sharp JT, et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1299-309.
 21. Deodhar A, Brabyn J, Pande I, Scott D, Woolf A. Hand bone densitometry in rheumatoid arthritis, a five year longitudinal study: an outcome measure and a prognostic marker. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:767-70.
 22. Haugeberg G, Conaghan PG, Quinn M, Emery P. Bone loss in patients with active early rheumatoid arthritis: infliximab and methotrexate compared with methotrexate treatment alone. Explorative analysis from a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1898-901.
 23. Takeuchi T, Tanaka Y, Ishiguro N, Yamanaka H, Yoneda T, Ohira T, et al. Effect of denosumab on Japanese patients with rheumatoid arthritis: a dose-response study of AMG 162 (Denosumab) in patients with Rheumatoid arthritis on methotrexate to Validate inhibitory effect on bone Erosion (DRIVE)-a 12-month, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(6):983-90.
 24. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, Palmer W, Shergy W, Zhou L, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):872-5.
 25. Boleto G, Drame M, Lambrecht I, Eschard JP, Salmon JH. Disease-modifying anti-rheumatic drug effect of denosumab on radiographic progression in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2017.
 26. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Kawakami K, Hiroshima R, Koenuma N, et al. Effects of denosumab treatment on bone mineral density and joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Miner Metab*. 2017.
 27. Ulu MA, Batmaz I, Dilek B, Cevik R. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures and related factors in patients with ankylosing spondylitis. *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(15):2740-7.
 28. Vosse D, Landewe R, van der Heijde D, van der Linden S, van Staa TP, Geusens P. Ankylosing spondylitis and the risk of fracture: results from a large primary care-based nested case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(12):1839-42.
 29. Kim HR, Lee SH, Kim HY. Elevated serum levels of soluble receptor activator of nuclear factors-kappaB ligand (sRANKL) and reduced bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis (AS). *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(10):1197-200.
 30. Haroon NN, Sriganthan J, Al Ghanim N, Inman RD, Cheung AM. Effect of TNF-alpha inhibitor treatment on bone mineral density in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):155-61.
 31. Arends S, Spoorenberg A, Houtman PM, Leijnsma MK, Bos R, Kallenberg CG, et al. The effect of three years of TNFalpha blocking therapy on markers of bone turnover and their predictive value for treatment discontinuation in patients with ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R98.
 32. Rahimi H, Ritchlin CT. Altered Bone Biology in Psoriatic Arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 142012. p. 349-57.
 33. Loser K, Mehling A, Loeser S, Apelt J, Kuhn A, Grabbe S, et al. Epidermal RANKL controls regulatory T-cell numbers via activation of dendritic cells. *Nat Med*. 2006;12(12):1372-9.
 34. Ominsky MS, Stouch B, Schroeder J, Pyrah I, Stolina M, Smith SY, et al. Denosumab, a fully human RANKL antibody, reduced bone turnover markers and increased trabecular and cortical bone mass, density, and strength in ovariectomized cynomolgus monkeys. *Bone*. 2011;49(2):162-73.
 35. Miyamoto K, Yoshida S, Kawasumi M, Hashimoto K, Kimura T, Sato Y, et al. Osteoclasts are dispensable for hematopoietic stem cell maintenance and mobilization. *J Exp Med*. 2011;208(11):2175-81.
 36. Mansour A, Anginot A, Mancini SJ, Schiff C, Carle GF, Wakkach A, et al. Osteoclast activity modulates B-cell development in the bone marrow. *Cell Res*. 2011;21(7):1102-15.
 37. Rossini M, Viapiana O, Adami S, Idolazzi L, Ghellere F, Tripi G, et al. Effects of denosumab on peripheral lymphocyte subpopulations. *Endocrine*. 53. United States 2016. p. 857-9.
 38. Aletaha D, Funovits J, Smolen JS. Physical disability in rheumatoid arthritis is associated with cartilage damage rather than bone destruction. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(5):733-9.
 39. Hasegawa T, Kaneko Y, Izumi K, Takeuchi T. Efficacy of denosumab combined with bDMARDs on radiographic progression in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2017;84(3):379-80.



Ruolo degli integratori tradizionali nella prevenzione dell'osteoporosi

Stefano Gonnelli, Mario Alessandri, Carla Caffarelli

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

Riassunto. Il calcio è un elemento essenziale della dieta, ma gli studi dimostrano solo una scarsa correlazione tra apporto di calcio, densità ossea ed entità di perdita ossea. Ad oggi non esistono prove a supporto di un ruolo della supplementazione di calcio nella prevenzione della frattura dell'anca (eccetto in una coorte con deficienza severa di vitamina D). Inoltre, il profilo di sicurezza dei supplementi di calcio è dibattuto, in quanto potenzialmente pericoloso per un aumento del rischio cardiovascolare. Pertanto, si raccomanda di raggiungere con la dieta i livelli necessari di calcio, limitando l'utilizzo dei supplementi ai soli casi di necessità. In Italia l'incidenza di ipovitaminosi D è elevata, soprattutto negli anziani. Studi presenti in letteratura hanno dimostrato che la somministrazione di vitamina D unitamente al calcio comporta una piccola riduzione della mortalità e del rischio di frattura; questo non è stato dimostrato con la somministrazione della sola vitamina D. Il supplemento giornaliero di vitamina D sarebbe il più fisiologico, ma sono comunemente utilizzati dosaggi equivalenti settimanali o mensili per aumentare l'aderenza al trattamento. La somministrazione ad alte dosi (boli) di vitamina D non dovrebbe eccedere le 100.000 UI, in quanto è stato osservato un incremento paradossale delle fratture e delle cadute per boli di 300.000-500.000 UI.

Parole chiave: calcio, vitamina D, osteoporosi, fratture da fragilità

Abstract. Calcium is an essential element in the diet, but most studies show little evidence of a relationship between calcium intake and bone density, or the rate of bone loss.

Also anti-fracture efficacy remains unproven, with no evidence to support hip fracture prevention (other than in a cohort with severe vitamin D deficiency). Further, The safety profile of calcium supplements has been matter of debate due to a potential increase in cardiovascular risk. Therefore, it is recommended to achieve an adequate calcium intake through diet, limiting calcium supplementation to situations where this is not feasible. The incidence of hypovitaminosis D is large in Italy, especially with advancing age. Literature data suggest that vitamin D given with calcium elicits a small reduction in fracture risk and deaths. This has not been demonstrated for vitamin D given alone. Daily supplementation with vitamin D is the most physiological approach; however, equivalent weekly or monthly doses are commonly used in order to improve adherence to treatment. When vitamin D is administered at high doses (boluses), these should not exceed 100,000 IU, as a paradox increase in fractures and falls has been reported with boluses of 300,000- 500,000 IU.

Keywords: calcium, vitamin D, osteoporosis, fragility fractures

IL CALCIO

Il mantenimento di un adeguato livello di calcio sierico in risposta ad un introito alimentare basso e variabile è stata una sfida evolutiva cruciale per i primi vertebrati terrestri. I mammiferi moderni, incluso l'uomo, condividono un apparato paratiroideo finemente regolato, ottimizzato per correggere l'ipocalcemia. Il fabbisogno quotidiano di calcio varia a seconda dell'età e di determinate condizioni (Tab.1).

Tab.1 - Fabbisogno di Calcio in diverse età e condizioni

FABBISOGNO DI CALCIO	mg/die
1-5 anni	800
6-10 anni	800-1200
11-24 anni	1200-1500
25-50 anni	1000
In gravidanza o allattamento	1200-1500
Donne in postmenopausa in trattamento estrogenico / Uomini di 50-65 anni	1000
Donne in postmenopausa senza trattamento estrogenico /Uomini di età >65 anni	1200

Sono trascorsi quasi quaranta anni da quando Matkovic e coll. pubblicarono uno studio epidemiologico fondamentale condotto su due analoghe popolazioni rurali della Croazia che differivano notevolmente per l'apporto calcico, che era approssimativamente di 450 mg/die per una popolazione e di 1200 mg/die per la altra^[1]. Con questo studio Matkovic dimostrò che già all'età di trenta anni la massa ossea valutata a livello del metacarpo risultava ridotta nella popolazione a basso apporto calcico e si manteneva tale anche nelle decadi successive condizionando una più elevata incidenza di fratture femorali.

Il latte, che contiene 120 mg di calcio ogni 100 gr, ed i prodotti caseari rappresentano la fonte principale di calcio; infatti, *i prodotti caseari forniscono quotidianamente dal 60 al 70% del fabbisogno giornaliero di calcio*. Il latte non è l'unico alimento che contiene calcio infatti il calcio è contenuto in abbondanza in molti vegetali e legumi quali: salvia (600mg/100gr), noci (130mg/100gr), fagioli (135mg/100gr), fichi secchi (186mg/100gr), rucola (309mg/100gr), cicoria (150mg/100gr). Quantità significative di calcio sono del resto presenti anche in molte acque (dall'acqua potabile del rubinetto a molte acque minerali). E' opportuno sottolineare però che l'elevata biodisponibilità del calcio assunto con il latte, non è condivisa da tutte le acque e da tutti i vegetali prima ricordati.

Il consumo di latte è in calo anche nei Paesi che per tradizione l'hanno sempre considerato una bevanda oltre che un alimento, come gli Stati Uniti. Informazioni sui consumi di latte in Italia in anni più recenti sono state raccolte nell'ambito dello studio LIZ (Liquidi e Zuccheri nella popolazione Italiana) condotto in collaborazione con la Società Italiana di Medicina Generale, a conferma della progressiva riduzione dei consumi nel nostro Paese^[2]. In Italia i consumi giornalieri di latte attualmente risultano essere solo 119 grammi che salgono a 150 grammi escludendo i soggetti che non assumono latticini^[3].

Durante l'infanzia e l'adolescenza un aumentato apporto di calcio si associa ad un maggiore accumulo minerale osseo favorendo il raggiungimento di un ottimale picco di massa ossea^[4]. Una metanalisi di 12 trial randomizzati controllati (RCTs) ha dimostrando che un aumentato intake di calcio (con latticini) ha portato ad un incremento del 1-3% del contenuto minerale osseo solo nei tre studi in cui erano presenti soggetti con basso apporto di calcio (450-750 mg/die)^[5]. Sembra che, pertanto,

che un supplemento di calcio o latticini sia efficace soltanto in quella parte di popolazione infantile che abitualmente consuma poco calcio con la dieta.

Alcuni studi osservazionali hanno dimostrato come un introito di calcio inferiore ai 700-800 mg/die si associ ad un aumentato rischio di perdita ossea e di frattura nella popolazione adulta^[6]. Recentemente uno studio di coorte su 61433 donne ha dimostrato che i soggetti con il più basso apporto quotidiano di calcio (<751 mg) presentavano ridotta massa ossea ed aumentato rischio di frattura, ma al di sopra di questa soglia, ulteriori aumenti nell'assunzione di calcio non si traducevano in una riduzione del rischio di frattura, riflettendo così una associazione non lineare tra apporto di calcio con la dieta e rischio di frattura^[7]. Una metanalisi comprendente 23 trials ha mostrato come i supplementi di calcio o di calcio e vitamina D siano associati ad una riduzione della perdita ossea, 1.2% al rachide lombare e 0.5% al femore^[8]. Altri RCTs hanno dimostrato che l'aumentato consumo di latte può ridurre il rischio di perdita ossea negli anziani ed una metanalisi su 17 trials ha mostrato come il rischio di frattura sia ridotto del 10% in concomitanza di trattamenti a base di calcio e del 13% con trattamenti che associano calcio e vitamina D^[8]. Una più recente metanalisi di 16 RCTs ha però rivelato che la supplementazione di calcio e vitamina D si associa ad una significativa riduzione del rischio di frattura solo in pazienti istituzionalizzati^[9].

Alcune metanalisi condotte su studi di coorte hanno osservato che l'apporto totale di calcio ha un effetto neutro sul rischio di frattura femorale negli anziani e che un aumento del consumo di latte sembra avere effetti più marcati negli uomini che nelle donne^[10,11]. Un recente report del Framingham Original Cohort che ha incluso 830 uomini e donne tra 68 e 96 anni di età ha dimostrato che non esiste un trend di significativa riduzione del rischio di frattura dell'anca tra gli anziani che consumano alte dosi di latte, confrontati con quelli che ne assumono scarse quantità^[12]. In contrasto, altre metanalisi riguardanti la monoterapia a base di calcio hanno suggerito che la supplementazione dello stesso potrebbe essere associata ad un aumentato rischio di frattura dell'anca, che potrebbe risultare da una soppressione dell'espansione del periostio a livello del collo del femore. Tuttavia, studi d'intervento che hanno adoperato calcio in combinazione con vitamina D hanno rilevato una riduzione significativa del rischio di frattura dell'anca

nelle donne anziane^[13]. Nella Women's Health Initiative (WHI), study 5 anni di supplementazione di 1000 mg/die di calcio e di 400 IU/die di vitamina D ha determinato una riduzione delle fratture di anca del 38%^[14]. Visto che nella popolazione anziana ad alto rischio di frattura dell'anca vi è la tendenza sia ad uno scarso apporto di calcio nella dieta, sia ad una deficienza di vitamina D, si raccomanda di associare sempre il supplemento di calcio a quello di vitamina D, al fine di prevenire efficacemente la perdita ossea ed il rischio di fratture.

Un recente studio effettuato su 564 donne con una età media di 84.7 anni ha rilevato che un maggiore apporto di latticini si associa ad un incremento della massa ossea appendicolare e della densità volumetrica, misurata con QCT^[15]. Dati in letteratura suggeriscono anche che l'impatto del consumo di latticini sullo stato di salute dell'osso potrebbe essere equiparabile o addirittura superiore a quello del solo supplemento di calcio. Nel Postmenopausal Health Study con donne tra i 55 ed i 65 anni di età, coloro che hanno consumato latticini per 12 mesi (contenenti 1200 mg di calcio e 300 UI di vitamina D) hanno dimostrato un aumento significativo della BMD lombare e femorale, rispetto ai soggetti che assumevano solo calcio o placebo^[16]. Tuttavia, molti anziani non sono in grado di assumere un corretto quantitativo di calcio con la dieta, quando ciò avviene i supplementi di calcio si rivelano estremamente necessari. Dato che la maggior parte della popolazione adulta assume con la dieta 500-1000 mg/die di calcio, molte persone avrebbero bisogno di una dose supplementare di 500-600 mg giornalieri per assicurarsi introiti di calcio vicini a quelli raccomandati. Comunque una recente metanalisi di Reid et al.^[17] ha confermato che la supplementazione calcica da sola non modifica in maniera significativa il rischio di frattura. Il calcio degli alimenti è considerato avere un effetto protettivo sulla calcolosi renale, invece i supplementi di calcio potrebbero avere un effetto favorente la calcolosi renale. L'aumento del rischio è sostenuto da un ampio studio osservazionale condotto su oltre 91.000 donne seguite per 12 anni e dal Women's Health Initiative, RCT con oltre 36.000 donne seguite per 7 anni^[18]. Al contrario una revisione sistematica recente non ha mostrato aumenti di rischio di litiasi nei soggetti con OP trattati con supplementi di calcio^[19].

Poiché l'effetto protettivo del calcio contenuto negli alimenti viene attribuito al ridotto assorbimento dell'ossalato nel canale digerente,

è importante assumere i supplementi di calcio ai pasti, in particolare se ricchi di ossalato.

Nel 2007 i ricercatori del WHI in uno studio randomizzato su 36000 donne seguite per oltre 7 anni non trovarono differenze significative nell'incidenza di eventi cardiovascolari tra le donne randomizzate a ricevere supplementazione con Ca/VitD o placebo^[20]. Invece una successiva analisi effettuata dal gruppo di Auckland ha trovato che la supplementazione calcica era associata ad una maggiore incidenza di infarti del miocardio e di eventi cardiovascolari^[21]. Uno studio su un'ampia coorte di donne svedesi seguite per 10 anni ha riportato un aumento della mortalità cardiovascolare e totale nelle donne con un introito alimentare di calcio che assumevano anche supplementi di calcio^[22]. Le successive revisioni sistematiche e le metanalisi hanno a loro volta fornito risultati contrastanti soprattutto per i limiti degli studi attualmente disponibili ed esistono opinioni divergenti circa l'utilità di condurre nuovi studi controllati^[23]. Sulla base delle attuali evidenze per la supplementazione calcica si possono dare le seguenti indicazioni:

1. stimare sempre l'apporto alimentare mediante breve questionario prima della prescrizione;
2. tentare sempre di garantire un apporto adeguato di calcio con alimenti e acque ricche in calcio;
3. ricorrere ai supplementi solo quando la correzione dietetica non sia sufficiente, indicandone l'assunzione ai pasti ed eventualmente suddividendola in più somministrazioni (ad esempio, 500 mg a pranzo e 500 mg a cena);
4. valutare attentamente la reale necessità della supplementazione calcica nei pazienti a più elevato rischio cardiovascolare (ad es in caso di diabete, cardiopatia ischemica, vasculopatie cerebrali).

LA VITAMINA D

La vitamina D presente nel nostro organismo deriva principalmente da due fonti: la produzione endogena cutanea stimolata dai raggi solari, che partecipa per l'80% del fabbisogno, e l'assunzione orale (sotto forma di vitamina D2 o D3), che garantisce il restante 20%. La vitamina D3, sia quella derivante dalla produzione endogena che quella assunta con la dieta, viene attivata enzimaticamente a 1,25(OH)2D3, dapprima a livello intraepatico (25(OH)2D3), poi, soprattutto a livello renale, a (1,25(OH)2D. Il dosaggio dei livelli sierici di 25(OH)2D3, anche se soggetto a variazioni

stagionali, rappresenta il miglior indice delle riserve corporee.

Un quadro preoccupante è emerso anche da studi policentrici internazionali che hanno inaspettatamente documentato una maggiore prevalenza di ipovitaminosi D nei paesi del Sud Europa (Italia, Grecia e Spagna)^[24]. La carenza di vitamina D è talmente comune in Italia nella popolazione anziana in generale e nei soggetti a rischio di frattura da fragilità che può essere considerata di regola presente, anche se non si dispone di un dosaggio plasmatico di 25(OH)D. Per molti anni l'interpretazione clinica dei livelli circolanti di 25(OH)D è stata oggetto di numerosi studi che non hanno sempre fornito indicazioni univoche in particolare per quanto riguarda l'identificazione delle soglie che definiscono la "carenza" (con ridotta mineralizzazione ossea e conseguente malacia/rachitismo) e l'"insufficienza" (con iperparatiroidismo secondario e conseguente aumento del riassorbimento osseo). La tabella 2 mostra le attuali indicazioni su come vadano interpretati i vari livelli di 25(OH)D.

Tab.2 - Interpretazione dei livelli ematici di 25(OH) Vitamina D

nmol/l	ng/ml	Interpretazione
<25	<10	Grave carenza
25-50	10-20	Carenza
50-75	20-30	Insufficienza
75-125	30-50	Range ideale
125-375	50-150	Possibili effetti indesiderati ?
>375	>150	Intossicazione

Quando, come spesso avviene, non sia possibile correggere la carenza o l'insufficienza di 25(OH)D con la dieta o con un'adeguata e non rischiosa esposizione alla luce solare, si deve ricorrere a supplementi di colecalciferolo.

L'effetto della supplementazione con Vit D, alle dosi tradizionalmente impiegate di 400-1000 UI/die, sulla densità minerale ossea è scarso. Una recente metanalisi ha evidenziato che due anni di supplementazione con Vit D sono in grado di aumentare di 0.5- 0.6% la BMD femorale senza significativi effetti sugli altri siti scheletrici e che l'incremento era maggiore (2%) nei soggetti con 25OHD <20 ng/mL^[25]. Uno studio recente ha riportato che in una popolazione anziana 2 anni di terapia con dosi elevate di colecalciferolo (100000 UI/mese) aumentano significativamente la BMD femorale rispetto a placebo solo nei soggetti con 25OHD<30 ng/mL^[26] Chapuy et al^[13] osservò che la supplementazione con Calcio e colecalciferolo era in grado di ridurre le fratture di femore in una popolazione anziana istituzionalizzata.

Però una recente revisione sistematica della Cochrane Collaboration non ha confermato nessuna l'ipotesi che una supplementazione Vit D in monoterapia, possa significativamente ridurre le fratture femorali^[27].

L'approccio più fisiologico della supplementazione con vitamina D è quello giornaliero; tuttavia ai fini di migliorare l'aderenza al trattamento si ritiene accettabile il ricorso a dosi equivalenti settimanali o mensili. Qualora si ritenga opportuno ricorrere alla somministrazione di dosi elevate (boli), si raccomanda che questi boli non superino le 150000 UI, perché per boli superiori si è osservato un aumento degli indici di riassorbimento osseo e con boli pari a 500000 UI un aumento paradossale delle fratture e delle cadute^[28,29].

L'obiettivo della terapia della carenza e dell'insufficienza di vitamina D è di ripristinare normali livelli sierici e quindi dei depositi di 25(OH)D, in tempi brevi. La dose cumulativa da somministrare nel giro di alcune settimane può variare in funzione della gravità della carenza e della massa corporea. In presenza di una grave carenza (25(OH)D<10 ng/ml) si raccomanda di somministrare dosi settimanali di colecalciferolo di 50000 UI per 2-3 mesi seguite da un regime di mantenimento che assicuri dosi giornaliere di 1500-2000 UI. Invece, in presenza di valori 25(OH)D tra 10 e 20 ng/ml si raccomandano dosi settimanali di colecalciferolo di 50000 UI per 2 mesi seguite da un regime di mantenimento che assicuri dosi giornaliere di 1000-1500 UI. Qualora i valori di 25(OH)D siano compresi tra 20 e 30 ng/ml è raccomandata una dose di carico 100000 UI (oppure 2 dosi settimanali da 50000 UI) seguita da dosi giornaliere di 800-1000 UI^[30]. Nella terapia di lungo periodo la dose più elevata che risulta sicura è di 4.000 UI/die. Il monitoraggio dei livelli circolanti di 25-idrossivitamina D in corso di supplementazione è suggerito solo in caso di dosi elevate (>2000 UI die), di particolari patologie concomitanti (malattie granulomatose, iperparatiroidismo, sarcoidosi) e nei soggetti molto magri.

BIBLIOGRAFIA

1. Matkovic V, Kostial K, Simonovic I, Buzina R, Brodarec A, Nordin BEC. Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia. *Am J Clin Nutr* 1979;32:540-9.
2. Marangoni F, Brignoli O, Cricelli C, Poli A. Lifestyle and specific dietary habits in the Italian population: focus on sugar intake and association with anthropometric parameters-the LIZ (Liquidi e Zuccheri nella popolazione Italiana) study. *Eur J Nutr*. 2016.
3. Marangoni F et al Il latte vaccino, ruolo nell'alimentazione umana ed effetti sulla salute. *Nutrition Foundation of*

- Italy Ed, 2017
4. Heaney RP. Calcium, dairy products and osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 2000;19:835-995
 5. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Impact of dairy products and dietary calcium on bone-mineral content in children: results of a meta-analysis. *Bone*. 2008;43:312-321.
 6. Dawson-Hughes B. Calcium insufficiency and fracture risk. *Osteoporos Int*. 1996; 6 Suppl 3:37-41.
 7. Warensjo E, Byberg L, Melhus H, et al. Dietary calcium intake and risk of fracture and osteoporosis: prospective longitudinal cohort study. *BMJ*. 2011;342:d1473.
 8. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet*. 2007;370:657-666.
 9. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011;155:827-38.
 10. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:1780-1790.
 11. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, et al. Milk intake and risk of hip fracture in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies. *J Bone Miner Res*. 2011;26:833-839.
 12. Sahni S, Mangano KM, Tucker KL, Kiel DP, Casey VA, Hannan MT. Protective association of milk intake on the risk of hip fracture: results from the Framingham Original Cohort. *J Bone Miner Res*. 2014;29:1756-1762.
 13. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med*. 1992; 327:1637-1642.
 14. Prentice RL, Pettinger MB, Jackson RD, et al. Health risks and benefits from calcium and vitamin D supplementation: women's Health Initiative clinical trial and cohort study. *Osteoporos Int* 2013; 24: 567-580.
 15. Bolland MJ, Wang TK, van Pelt NC, Horne AM, Mason BH, Ames RW, et al. Abdominal aortic calcification on vertebral morphometry images predicts incident myocardial infarction. *J Bone Miner Res*. 2010;25:505-512.
 16. Manios Y, Moschonis G, Trovas G, Lyritys GP. Changes in biochemical indexes of bone metabolism and bone mineral density after a 12-mo dietary intervention program: the Postmenopausal Health Study. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:781-789.
 17. Reid IR, Bolland MJ. Calcium risk-benefit updated—new WHI analyses. *Maturitas* 2014; 77: 1-3.
 18. Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Spiegelman D, Stampfer MJ. Comparison of dietary calcium with supplemental calcium and other nutrients as factors affecting the risk for kidney stones in women. *Ann Intern Med* 1997; 126: 497-504.
 19. Candelas G, Martinez-Lopez JA, Rosario MP, Carmona L, Loza E. Calcium supplementation and kidney stone risk in osteoporosis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30: 954-61.
 20. Hsia J, Heiss G, Ren H, et al. Calcium/vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation*. 2007; 115: 846-54.
 21. Bolland MJ, Barber PA, Doughty RN. Vascular events in healthy older women receiving calcium supplementation: randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 262-6.
 22. Michaelsson K, Melhus H, Warensjo Lemming E, Wolk A, Byberg L. Long term calcium intake and rates of all cause and cardiovascular mortality: community based prospective longitudinal cohort study. *BMJ* 2013; 346: f228.
 23. Harvey NC and Cooper C. Are more trials of calcium supplements really needed? *Osteoporos Int* 2017; 28: 2729.
 24. Lips P, Duong T, Oleksik A, et al. A global study of vitamin D status and parathyroid function in postmenopausal women with osteoporosis: baseline data from the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1212-1221.
 25. Reid IR, Bolland MJ and Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014; 383: 146-155.
 26. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Gamble CD, Al-Abuwi F et al. Effect of monthly high-dose vitamin D on bone density in community-dwelling older adults. *J Int Med* 2017
 27. Avenell A, Mak JCS and O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures in postmenopausal women and older men. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD000227.
 28. 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* 2007; 46: 1852-1857
 29. Sanders K, Nicholson GC, Ebeling PR. Is High Dose Vitamin D Harmful? *Calcif Tissue Int* 2013; 92: 191-206.
 30. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo* 2016; 68:1-39.



Hypoparathyroidism

Letizia Ceccoli¹, Giovanni Riccardi², Oriano Mercante², Renata Caudarella³,
Cristiano Maria Francucci^{2,4}

¹UOC Internal Medicine, San Marino Hospital, San Marino (SMR); ²Postacute and Long-Term Care Department, INRCA, Ancona, Italy; ³GVM Care and Research - Casa di Cura Villalba, Bologna, Italy; ⁴San Pier Damiano Hospital, Villa Maria Group Care & Research, Faenza (RA), Italy

Riassunto. L'ormone paratiroideo (PTH) è il principale regolatore della calcemia e del metabolismo osseo. Ridotti livelli di PTH determinano ipoparatiroidismo (ipoPT), caratterizzato da ipocalcemia ed iperfosfatemia. Da un punto di vista eziologico la causa più frequente è quella postchirurgica per effetto di interventi di tiroidectomia o paratiroidectomia. I pazienti con ipoPT sono attualmente trattati con calcio e vitamina D attiva. L'uso di alte dosi di questi composti per lunghi periodi di tempo può determinare ipercalciuria, nefrolitiasi, nefrocalcinosi e/o calcificazioni ectopiche di tessuti molli. Pertanto, in presenza di inadeguato controllo del prodotto calcio-fosforo e della calciuria 24/h dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con rhPTH 1-84 recentemente approvato dall'FDA per il trattamento dell'ipoPT.

Parole chiave: ipoparatiroidismo, ipocalcemia, ipofosfatemia, xPTH(1-84), teriparatide.

Abstract. Parathyroid hormone (PTH) is the primary regulator of blood calcium levels and bone metabolism. Insufficient levels of PTH lead to hypoparathyroidism (hypoPT), characterized by low serum calcium and elevated serum phosphate levels. It is most commonly caused by the inadvertent damage to the parathyroid glands during thyroid surgery. Patients with hypoPT are currently being treated with oral calcium and active vitamin D, and to avoid worsening hypercalciuria, target serum calcium levels are within the lower end of normal. With current treatment, patients may suffer from large swings in serum calcium and are at a substantial risk of chronic renal failure, nephrocalcinosis, and kidney stones. The recent FDA approval of recombinant human rhPTH (1-84) for the treatment of hypoPT adds PTH replacement therapy to the endocrinologist's armamentarium to treat this chronic disease.

Keywords: hypoparathyroidism, hypocalcemia, hyperphosphatemia, PTH(1-84), teriparatide

HypoPT is a rare disorder characterized by the presence of decreased serum calcium and absent or inappropriately decreased serum parathyroid hormone (PTH). This most commonly results from: inadvertent removal of, damage to, the parathyroid glands during thyroidectomy, parathyroidectomy, or radical neck dissect; autoimmune disease; and genetic forms.

EPIDEMIOLOGY

Epidemiology of hypoPT has been investigated using population-based studies and data from different patients' registries. In the United States, a large claims database comprising 77 million of patients reported, in the period 2007-2008, a prevalence of 65.325 insured patients living in the United States with hypoPT, of which 58.793 were categorized as chronic. The surgical incidence approach identified, in same database during the same 1-year period, 117.342 relevant

surgeries resulting in 8.901 cases of hypoPT of which 25% were classified as chronic. Most subjects were female, and were aged 45 years and older. The largest percentage of cases (75%) was due to neck surgery. In a nationwide Danish historic cohort study the estimated prevalence of postsurgical and nonsurgical hypoPT was 22/100 000 and 2.3/100 000, respectively. A recent retrospective register-based study using "Record of Hospital Discharge" (SDO) of the Italian Health Ministry, from the year 2006 to 2013, the Authors had highlighted a prevalence of hypoPT among inpatients of 5.3/100,000 inhabitants per year.

BIOCHEMICAL FEATURES

Biochemical hypoPT is defined as an undetectable or inappropriately low intact PTH level, usually <20 pg/mL, determined by either a second- or third-generation immunoassay,

accompanied by hypocalcemia on at least two occasions separated by >2 weeks. Biochemically, hypocalcemia is defined as an albumin adjusted total serum calcium level <8.0 mg/dL (<2.0 mmol/L) or ionized serum calcium (S-Ca²⁺) level <4.0 mg/dL (<1.0 mmol/L). These values may be affected by disorders of magnesium metabolism. Further evaluations are serum phosphate levels and twenty-four-hour urine calcium.

CLINICAL MANIFESTATION

Except for the laryngospasm, bronchospasm and/or seizures which can be a medical emergency in the presence of acute hypocalcemic states, usually the chronic hypocalcemia and the hyperphosphatemia do not determine life-threatening risks. More typical symptoms of chronic hypocalcemia are: latent or overt neuromuscular hyperexcitability; circumoral and acral numbness; paresthesias of the distal extremities; muscle cramping. These symptoms may be associated to signs, such as: Chvostek's or Trousseau's signs, bradycardia, impaired cardiac contractility, and prolongation of the QT interval corrected for heart rate. In presence of hyperphosphatemia with an elevated serum calcium-phosphate product, soft tissue calcifications are possible in the brain, kidney, joints, eyes, skin, vasculature, and/or other organ systems.

SKELETAL MANIFESTATIONS

HypoPT is associated with abnormal structural and dynamic skeletal parameters. In fact, a reduction or absence of circulating PTH leads to a chronically reduced bone turnover, which determines a higher bone mineral density (BMD), evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), at all skeletal sites with greatest T- or Z-scores at the lumbar spine. This effect of low turnover on BMD is due to the formation of a less bone volume/area with lower mineral content, and to the prolonged time for secondary mineralization of the bone matrix, which leads to higher levels of mineral content. The densitometric findings have found a confirmation in studies performed by peripheral quantitative computed tomography, high-resolution peripheral quantitative computed tomography, and histomorphometric analysis. Whether this increased bone density reduces fracture risk is less certain.

MANAGEMENT OF THE CHRONIC HYPOCALCEMIA

The aim of treatment of chronic HypoPT is to improve symptoms of hypocalcemia; maintain

fasting serum calcium levels slightly below normal (i.e., no more than 0.5 mg/dL below normal) or in the low normal range; maintain fasting serum phosphate within the normal range or only slightly elevated; maintain total calcium-phosphate product below 4.4 mmol²/l² (55 mg²/dl²), avoid or minimize hypercalciuria; and avoid renal (nephrocalcinosis/nephrolithiasis) and other extra-skeletal calcifications.

CONVENTIONAL THERAPEUTIC APPROACH

Standard treatment includes oral calcium salts and active vitamin D metabolites. The mainstay of calcium supplementation is calcium carbonate (40% of it is elemental calcium). Usually it is recommended a total daily dose of 800-2000 mg of elemental calcium. Magnesium-depleted patients should be replete with this mineral. The most commonly used analogue of the vitamin D is the calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D) at the dose of 0.25-2 µg daily. In presence of incontrollable hypercalciuria treatment with a thiazide diuretic may be considered. If hyperphosphatemia and/or an elevated calcium-phosphate product it is necessary to decrease dietary phosphate intake and to use a phosphate binder to avoid risk of extra-skeletal calcifications.

In management of hypoPT in individuals not adequately controlled on conventional therapy a replacement therapy with Teriparatide (PTH 1-34) or rhPTH 1-84 is recommended.

REPLACEMENT THERAPY: PTH 1-34

The amino-terminal fragment of PTH, known as teriparatide (PTH 1-34), is a molecule approved for management of osteoporosis, but not for hypoPT. PTH 1-34 has been evaluated in several studies in adult and pediatric patients with postsurgical and permanent hypoPT from other causes. Teriparatide appeared to be safe and efficacious. Twice a day PTH 1-34 for 28 weeks vs. once a day injection controlled better serum calcium and magnesium, and urine calcium parameters, especially in the second half of the day (12-24 h) and increased significantly BTMs. Treatment with PTH 1-34 had varying effects in the different skeletal compartments, leading to an increase in trabecular bone and an apparent trabecularization of cortical bone.

RECOMBINANT HUMAN PARATHYROID HORMONE: RHPTH 1-8

The full-length form of rhPTH 1-84 (Natpara) was the first approved form of PTH approved by the FDA in January 2015 for adjunctive therapy

in management of hypoPT. REPLACE was a 24-weeks pivotal multicenter, multinational, placebo-controlled, double-blind trial of 134 patients with chronic hypoPT randomized 1:2 to placebo or rhPTH 1-84, respectively. Dose escalations of rhPTH 1-84 were made starting at 50 mcg/day and then up to 75 and 100 mcg/day while calcium and activated vitamin D metabolites were dose-reduced. The primary outcome was a composite of the proportion of patients at week 24 who achieved at least a 50% reduction in both oral calcium and active vitamin D supplementation, while maintaining a serum calcium levels within the normal range. 53% of treated subjects achieved this primary outcome compared to 2% in the placebo arm. The subjects of rhPTH 1-84 arm reduced: their supplemental calcium and active vitamin D doses by 52 and 72%, respectively, with 43% able to completely stop all active vitamin D; their calcium dose to 500 mg/day or less maintaining serum calcium within the normal range; serum phosphorus levels, although a decline in the calcium-phosphorus product has not been consistently seen; urinary calcium, and phosphorus excretion. In addition, the Authors had observed an increase of markers of bone resorption and bone formation associated to changes in DXA statistically significant for total hip and trochanter, but not for lumbar spine, femoral neck, and distal one-third radius compared to placebo.

Muscle spasm, hypocalcemia, paresthesia, headache, and nausea were the most common adverse events reported in patients receiving rhPTH 1-84 compared to placebo, most of which occurred during dose titration at the beginning of the study.

CONCLUSION

Both PTH 1-34 and PTH 1-84 have demonstrated to lower or eliminate supplemental calcium and vitamin D requirements, maintaining serum calcium in normal range in hypoPT. With the recent approval of rhPTH 1-84 by the FDA, replacement therapy is now available and is expected to contribute to improved management of well-established chronic hypoPT of any etiology, except for autosomal dominant hypocalcemia, in case of: variable and inconstant control of the serum calcium with frequent episodes of hypo- or hyper-calcemia; nephrolithiasis, nephrocalcinosis, or reduced creatinine clearance or eGFR to <60 mL/min; hypercalciuria and/or other biochemical indices of renal stone risk; persistently elevated serum phosphate and/or calcium-phosphate product

(>55 mg²/dL² or 4.4 mmol²/L²); excessive amounts of oral medications required to control symptoms greater than >2.5 g of calcium or active vitamin D >1.5 µg; and a gastrointestinal tract disorder that might lead to variable calcium and vitamin D absorption.

REFERENCES

- Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes & Endocrinol* 2013; 1:275-83.
- Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM; European Society of Endocrinology. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173(2): G1-20.
- Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, Khan AA, Potts JT Jr. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(6):2273-83.
- Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, Mannstadt MM, Bilezikian JP, Romanischen AF, Thakker RV. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(6):2284-99.
- Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, Peacock M, Raffaelli M, Silva BC, Thakker RV, Vokes T, Bouillon R. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(6):2300-12.
- Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, Rubin MR, Winer KK, Liberman UA, Potts JT Jr. Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(6):2313-24.



Gestione del dolore nella frattura vertebrale sintomatica

Luca Pietrogrande¹, Emanuela Raimondo²

¹Dipartimento di Scienze della Salute Università di Milano; ²Unità Operativa di Ortopedia e Traumatologia Ospedale San Paolo di Milano

Riassunto. Il dolore conseguente alla frattura vertebrale da compressione osteoporotica è dovuto a stimolazioni meccaniche ed infiammatorie delle terminazioni algosensibili presenti nel periostio ed all'interno dell'osso. Le strategie volte a ridurre il dolore sono, quindi, in parte volte a ridurre la stimolazione meccanica, riposo, immobilizzazione in corsetti, tecniche di augmentation del corpo vertebrale, in parte volte a controllare la risposta infiammatoria, farmaci antiinfiammatori e bisfosfonati, ma anche stimolazioni con campi elettromagnetici, oppure rivolte a bloccare la trasmissione del dolore, analgesici minori ed oppioidi. Non sempre il trattamento che sembra a prima vista meno invasivo porta rischi minori di altre soluzioni. Ad esempio il riposo a letto può essere catastrofico sul benessere globale del paziente fratturato e sul suo recupero funzionale. Per altro le tecniche di augmentation non sono sempre applicabili e spesso non sono necessarie. Farmaci diversi possono essere scelti per gestire il dolore nelle diverse fasi, privilegiare gli antiinfiammatori inizialmente, gli analgesici nelle fasi tardive, sempre molto attenti a controindicazioni ed effetti collaterali. La scelta della strategia migliore deve, quindi, essere fatta nel singolo paziente tenendo conto delle caratteristiche della frattura e del paziente, delle preferenze del medico e dei vincoli ambientali.

Parole chiave: frattura vertebrale, frattura da compressione, osteoporosi, controllo del dolore, analgesici

Abstract. The pain due do an osteoportic vertebral compression fracture is consequent to mechanical and phlogistic stiumulations by nociceptive nervous endings in the periosteum and inside the bone. The strategies for the pain control are therefore directed partly to the reduction of the mechanical stimulation (rest, braces, vertebral augmentation), or to control the inflammatory response (steroids, NSAIDs, bisphosphonates, electromagnetic fields), or, finally, to control the nociceptive transmission (minor analgesics and opioids). The treatment less invasive at first glance not always is accompanied by less risks than others. For example, the bed rest can seriously harm the global wellness and the functional recovery of the patient with a vertebral fracture. On the other side, the augmentation techniques are not always feasible or even necessary. Different drugs are possibly selected for the pain control in the various phases, preferring anti-inflammatory drugs at the begginning, analgesics later, always well aware of controindications and collateral effects. The best strategy has to be find in every patient, considering the carachteristics of the fracture and of the patient, the Physician preferences, and the ambiental conditioning.

Keywords: spinal fracture, compression, osteoporosis, pain management, analgesics

INTRODUZIONE

Come è ben noto la frattura vertebrale da compressione, tipica dell'osteoporosi, viene spesso misconosciuta e non rilevata, questo perché la sintomatologia dolorosa, pressoché invariabilmente presente, viene frequentemente sottovalutata in primo luogo dal paziente stesso ed è spesso attribuita dal medico, cui per primo si rivolge il paziente, ad una rachialgia aspecifica (strappo muscolare nei meno anziani, artrosi in quelli più avanti negli anni). In realtà la frattura vertebrale, come tutte le fratture, causa sempre dolore: un dolore originato dalla stimolazione meccanica ed un dolore

infiammatorio originato dalla liberazione di citochine per il danno tissutale conseguente alla frattura stessa. Il dolore costituisce, assieme all'alterazione biomeccanica della colonna, anche la conseguenza a distanza più rilevante della frattura vertebrale ed in questo caso è generalmente dovuto alla eccessiva sollecitazione esercitata dalla cifotizzazione sulle strutture legamentose e muscolari della colonna. Solo raramente persistono a distanza stimolazioni infiammatorie e meccaniche dell'osso dovute alla mancata consolidazione della frattura.^[1] La caratterizzazione delle terminazioni nervose all'interno dell'osso è

abbastanza recente e diversi lavori hanno confermato la presenza di terminazioni nervose all'interno dell'osso, sia di tipo sensitivo, che effettatrici simpatiche.^[2] Le fibre nervose sensitive nell'osso sono in gran parte fibre ricche in peptide C, che esprimono peptidi quali il peptide correlato al gene della calcitonina (CGRP fibers), la sostanza P (SP), e che sono regolate dal nerve growth factor (NGF) ed esprimono kinasi A del recettore per la tirosina (trkA), recettore affine a quello per il NGF. Queste fibre nervose, largamente nocicettive, sono disposte all'interno del midollo osseo, del tessuto corticale e del periostio e terminano superficialmente nelle corna posteriori del midollo spinale. Sono rare invece le fibre sensitive povere in peptidi di cui è ricco il derma e che esprimono il recettore prurinergico.^[3]

Il dolore da stimolazione meccanica è essenzialmente di origine periostale e viene, ovviamente, esacerbato dai movimenti o dalla compressione ulteriore sulla vertebra fratturata. Questa stimolazione dolorosa sussiste fino a che i fenomeni riparativi non sono progrediti al punto di ridurre la mobilità inter-frammentaria, cosa che inizia ad avvenire dopo circa 25 giorni, ma che si completa solitamente dopo 45 giorni. Spesso il paziente con frattura vertebrale da compressione si autolimita nella mobilità, controllando così il dolore, che viene quindi sottovalutato. Il dolore di origine infiammatoria, spontaneo, inizia a breve distanza dalla frattura ed aumenta progressivamente nei giorni successivi, trovando il suo acme tra la seconda e la quinta giornata dopo la lesione, quando appunto la produzione di citochine infiammatorie (TNF- α , IL-1, IL-6 principalmente) tocca il suo

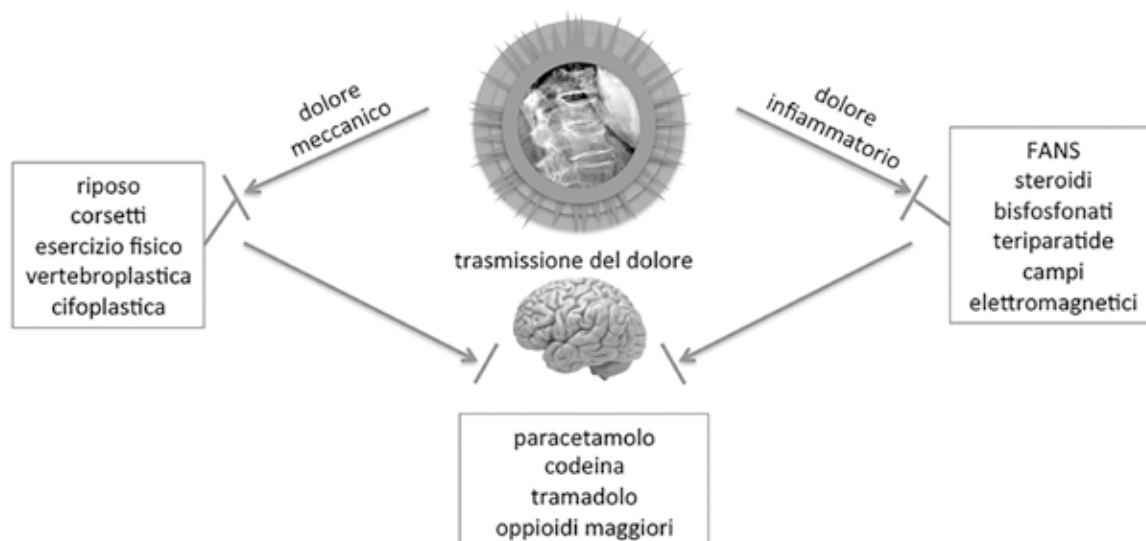
massimo. Va poi scemando nell'arco di 7-10 giorni per riaffacciarsi poi verso la venticinquesima giornata a seguito di un nuovo picco di produzione di citochine infiammatorie (tipica è la riaccensione del dolore spontaneo nelle fratture costali, che crea apprensione nel paziente).⁴ Va detto, infine, che una stimolazione meccanica eccessiva di un focolaio di frattura, oltre che ridurre le capacità riparative andrà anche ad aumentare la produzione dei mediatori dell'infiammazione.^[5]

Non di rado il dolore persiste anche a distanza dalla frattura e questo può dipendere da una sua ritardata o mancata consolidazione (rivelabile dalla persistenza di edema della spongiosa nella risonanza), che causa la persistenza della stimolazione meccanica e della produzione di mediatori dell'infiammazione, ma anche essere conseguenza delle sollecitazioni sulle strutture legamentose e muscolari della colonna, conseguenti alla mutata biomeccanica secondaria alla deformazione del corpo vertebrale.^[6]

MECCANISMI DI CONTROLLO DEL DOLORE NELLA FRATTURA VERTEBRALE OSTEOPOROTICA

Poiché nelle fratture vertebrali da compressione abbiamo due modalità diverse di stimolazione dolorosa e diversi saranno gli approcci per controllare il dolore. Si potrà agire sulle cause del dolore, la sollecitazione meccanica e la reazione infiammatoria, ma anche sui meccanismi di trasmissione del dolore, azione analgesica pura, come in molte altre situazioni. (vedi figura 1)

Fig.1 - Schema delle vie di genesi del dolore da frattura vertebrale e le strategie possibili per intervenire su di esse



Controllo del dolore meccanico

Per controllare il dolore meccanico è necessario ridurre la mobilità e la pressione sul corpo vertebrale fratturato. Questo può essere ottenuto con il riposo a letto, ma, soprattutto negli anziani, si pagano troppe complicazioni da allettamento e quindi si può ricorrere all'uso dei tutori ortopedici. Molto utile secondo alcuni studi anche il ricorso all'esercizio muscolare precoce sotto controllo fisioterapico.

Altra via per controllare la stimolazione meccanica è quella chirurgica, sia tramite la stabilizzazione vertebrale strumentata (via classica o mini-invasiva), che deve però essere limitata a quei casi dove vi siano segni di instabilità vertebrale associata alla frattura, sia tramite le metodiche percutanee, vertebro e cifoplastica.

Utilizzo di tutori ortopedici

Controverso è nella pratica clinica il ricorso ai corsetti ortopedici e questo dipende essenzialmente dal fatto che i dati in letteratura a sostegno di questa prassi e sulla scelta del tutore più corretto sono scarsi, di bassa qualità e spesso controversi.^[7,8]

Generalmente un corsetto per essere efficace nelle prime fasi dopo la frattura deve impedire i movimenti di flessione del tronco ed, anzi, favorire una postura in lieve estensione, oltre che controllare le rotazioni e le inclinazioni laterali. Questo viene ottenuto, per le fratture tra la D11 e la L2, che sono le più frequenti, tramite l'uso del classico corsetto rigido in iperestensione a 3 punti, che, pur con qualche variante, consiste in un telaio rigido in lega leggera che ottiene la spinta in estensione sfruttando un appoggio pelvico ed uno sternale, entrambi anteriori, ed uno centrato sulle spinose della vertebra fratturata posteriormente.^[7] Per le fratture più alte e più basse sono indicati i corsetti semirigidi, spesso in tela elasticizzata con stecche elastiche, che, per le fratture dorsali, possono avere delle bretelle, detti spallacci, che girano attorno alle spalle creando una piccola spinta in iperestensione; questa spinta si perde ed anzi può diventare flettente in caso di cifotizzazione importante. In questi casi, soprattutto per il dolore cronico da frattura vertebrale, trova spazio il corsetto SPINOMED, in cui gli spallacci partono da una stecca rigida posteriore.^[9]

Esercizio fisico e fisioterapia

Anche il ricorso ad esercizi di rinforzo muscolare e di controllo posturale con il fisioterapista hanno dato qualche evidenza di poter ridurre il dolore nelle fratture vertebrali, sia in acuto che

in cronico,^[10] ma una metanalisi della Cochrane sull'esercizio fisico nelle fratture vertebrali conclude che i dati sono di qualità non sufficiente per dare una risposta definitiva.^[11] La pratica dell'esercizio fisico, che può essere iniziata anche a breve distanza dalla frattura ha lo scopo di ripristinare più rapidamente il danno al sistema propriocettivo nel controllo della postura che tende, dopo una frattura vertebrale da compressione, a modificarsi con sbilanciamento in avanti e quindi sovraccarico degli estensori che lavorano in posizione sfavorevole.^[10]

Vertebroplastica e cifoplastica

Queste procedure chirurgiche mini-invasive consistono nell'iniezione di cemento acrilico all'interno del corpo vertebrale fratturato sotto controllo radioscopico, tramite sottili cannule direttamente nella vertebroplastica, o facendola precedere dall'espansione di un palloncino nella cifoplastica. Sono procedure così dette di augmentation con cemento e ne esistono anche con cemento diverso dal metacrilato, talvolta riassorbibile, o con altri sistemi di espansione nel corpo vertebrale.^[1,12]

L'azione sul dolore è dovuta a più fattori tra cui la decompressione dell'edema della spongiosa, la stabilizzazione dei movimenti e, forse, la distruzione delle terminazioni nervose algosensibili con la temperatura sviluppata dalla consolidazione del cemento. In caso di ripristino dell'altezza del corpo vertebrale vi è poi un effetto indiretto sul dolore cronico legato alla deformità, perché questa sarà minore.^[13]

Purtroppo il ripristino dell'altezza del corpo vertebrale non si ottiene frequentemente, forse anche perché si ricorre a questi trattamenti troppo tardi, e, persistendo la deformità in cifosi, si mantiene il dolore cronico ed il rischio di nuove fratture vertebrali adiacenti, forse favorite dalla maggiore rigidità del corpo trattato col cemento.^[14]

Entrambe possono essere utilizzate solo in quelle fratture che rientrano nel tipo A1 secondo la classificazione di Magerl, cioè con il muro posteriore intatto.^[15] Esse sono, inoltre, pur sempre procedure chirurgiche e, seppur mini-invasive, presentano potenziali rischi, soprattutto la migrazione o l'embolizzazione del cemento, che possono, anche se raramente, causare serie conseguenze.^[16]

L'iniezione di cemento nel corpo vertebrale fratturato, rimane, comunque, una strategia molto valida per risolvere il dolore da frattura persistente dopo 3 settimane e in quelli dove non si possa ricorrere ad un corretto uso dei corsetti (vertebroplastica) o in quei pazienti

dove ci sia una deformità tale (cuneizzazione di oltre 15°) da rendere molto probabile un ulteriore collasso o avere un elevato rischio di fratture adiacenti.^[16]

Controllo del dolore infiammatorio

Il controllo della reazione infiammatoria inizialmente molto vivace può essere ottenuto ricorrendo a farmaci con azione antiinfiammatoria generica, cortisone e FANS, ma anche specifica per l'osso, dove spicca l'azione dei bisfosfonati, in particolare del clodronato, ma anche dell'obsoleta calcitonina. Questi farmaci bloccando infatti l'azione degli osteoclasti riducono notevolmente la risposta infiammatoria cellulare nel focolaio di frattura.

Corticosteroidi e FANS

Il ricorso a farmaci che possano bloccare la risposta infiammatoria conseguente ad una frattura è prassi consolidata, per vari motivi: razionale d'uso, discreta efficacia, apparente maneggevolezza dei farmaci, praticità d'uso e basso costo. Per tale motivo sono usati copiosamente i FANS, più raramente il cortisone, spesso anche per lungo periodo.^[17] Se, però, nella prima settimana il loro impiego sarebbe giustificato da un forte razionale perché vanno ad agire direttamente all'origine del dolore, non è assolutamente corretto insistere nella loro prescrizione più a lungo. Questo perché da un lato i meccanismi infiammatori si stanno spengendo autonomamente e, dall'altro, perché il rischio di effetti collaterali aumenta proporzionalmente. Non solo, infatti, la terapia prolungata con FANS espone maggiormente alle complicazioni più note, gastriche, renali e cardiocircolatorie, ma può anche ostacolare la progressione dei fenomeni riparativi della frattura e questo vale anche per i COX-2 inibitori, con i quali per altro sono ridotti gli effetti collaterali a livello gastroenterico.^[18]

Bisfosfonati e altri farmaci anti-fratturativi

La risposta infiammatoria nel tessuto osseo è sostenuta in gran parte dagli osteoclasti, che proliferano soprattutto per la liberazione di RANK/L da parte di osteoblasti ed osteociti in risposta alle liberazioni delle citochine infiammatorie che si ha nel focolaio di frattura ed a loro volta possono produrre citochine infiammatorie amplificando la risposta. L'attività osteoclastica è comunque essenziale per attivare gli osteoblasti, ma questo può avvenire solo quando si sia già formato il callo fibroso. Nelle fasi iniziali dopo la frattura l'inibizione dell'attività osteoclastica porta, senza causare rallentamenti dei fenomeni

riparativi, ad una riduzione della risposta infiammatoria e quindi del dolore ad essa conseguente.^[4]

Questo spiega perché i bisfosfonati siano capaci di ridurre il dolore scheletrico in varie situazioni, come la Complex regional pain syndrome o le metastasi. In letteratura vi sono anche dati su di un'azione del clodronato nel dolore acuto dopo la frattura vertebrale, tanto da pensare che la sua azione non sia confinata solo nel controllo dell'azione osteoclastica, ma che possa agire anche direttamente su altri meccanismi dell'infiammazione e della trasmissione del dolore.^[19-24]

Dati in letteratura sul controllo del dolore nelle fratture vertebrali sono disponibili anche per la calcitonina e questo non deve stupire, vista la sua azione d'inibizione degli osteoclasti.^[25]

Infine anche con il teriparatide si riduce il dolore conseguente alla frattura vertebrale, ma in questo caso, anche per i tempi di azione, è possibile che questo effetto sia da correlare ad una più rapida consolidazione della frattura, piuttosto che ad una riduzione dei processi infiammatori.^[26]

Energie fisiche

L'utilizzo di campi elettro-magnetici per agire sul dolore trova spazio in fisioterapia da molto tempo, in molte situazioni e forse non sempre con adeguato supporto scientifico. Nell'osso i campi magnetici hanno anche dimostrato di agire stimolando l'osteogenesi riparativa. Per i campi elettrici ad accoppiamento capacitivo (CCEF) è stato dimostrato un effetto di riduzione del dolore nei pazienti con fratture vertebrali recenti. Tale effetto sembra trovare spiegazione nella capacità di inibire la osteoclastogenesi e stimolare la osteoblastogenesi, agendo sulle proteine di membrana con diversi effetti molecolari intracellulari.^[27]

Controllo della trasmissione del dolore

Questo si ottiene essenzialmente ricorrendo a farmaci analgesici puri, o comunque a quei farmaci che possano avere una predominante azione analgesica. È un approccio corretto, ma, spesso, non sono utilizzate le molecole più efficaci e comunque a dosi inferiori a quelle necessarie per un buon controllo del dolore (quello meccanico, in particolare, risponde solo a dosi importanti). La scelta può essere fatta sulla base delle raccomandazioni dell'organizzazione mondiale della sanità che nel 1987 propose una "Scala Analgesica" (Analgesic Ladder) per il trattamento del dolore cronico da cancro, e setse poi ad altre situazioni di dolore anche acuto e più volte integrate e

modificate per adattarla anche ai nuovi farmaci. Essenzialmente il dolore lieve può essere controllato con i farmaci non oppioidi, come ASA, paracetamolo e FANS; il dolore moderato ricorrendo agli oppioidi deboli, come codeina e tramadolo; il dolore intenso con gli oppioidi forti, come morfina, metadone, ossicodone, fentanil transdermico o transmucosa. L'azione di questi farmaci può essere potenziata da alcuni farmaci adiuvanti come il paracetamolo o gli anticonvulsivanti (gabapentin e derivati)^[28]

Paracetamolo e FANS

In caso di dolore moderato il paracetamolo può essere sufficiente, purché somministrato in dose adeguata (500 mg 4-6 volte al dì, o meglio 1.000 mg 3 volte al dì), ma ancor meglio, soprattutto nella prima settimana possono controllare il dolore i FANS grazie alla loro azione antiinfiammatoria, come detto prima. Tra questi, dovendo prolungare la terapia risultano più maneggevoli i COX-2 inibitori.^[29]

Oppioidi

Per controllare il dolore più importante è indispensabile ricorrere a farmaci oppioidi, tra i quali possiamo individuare farmaci meno potenti per il dolore lieve moderato (oppioidi minori) ed altri per il dolore intenso (oppioidi maggiori). Disponibili in Italia troviamo tra i primi la codeina ed il tramadolo, tra i maggiori la morfina, il metadone, l'ossicodone, la buprenorfina, il fentanyl e l'idromorfone.

La codeina è generalmente somministrata in associazione con il paracetamolo da 1 a 3 volte al dì con dosaggio di mg 30 + mg 500, o doppio, a seconda del dolore e della tollerabilità, che viene aumentata proprio grazie al sinergismo analgesico dei due componenti. Il tramadolo è generalmente efficace al dosaggio di mg 100 2 volte al dì, ma può essere aumentato fino a mg 400 die.^[29]

Per gli oppioidi maggiori è ancor più necessario cercare di limitare gli effetti collaterali come nausea, sonnolenza e stipsi, ma anche depressione respiratoria, prurito e mioclonie. Per minimizzare alcuni degli effetti collaterali, soprattutto la nausea e la sonnolenza, si può ricorrere alla dose incrementale, iniziando con bassi dosaggi, per poi salire con intervalli di alcuni giorni, fino al raggiungimento del dosaggio minimo efficace sul dolore. Con la morfina si parte generalmente con mg 5-10 3-4 volte al dì (oppure mg 10-5 2 volte al dì se a lento rilascio) a seconda del peso e dell'età del paziente e poi si sale gradualmente con intervalli di almeno 48 ore. Si segue un dosaggio incrementale anche con i preparati di ossicodone

associato al paracetamolo, o al naloxone, al fine, in entrambi i casi, di ridurre gli effetti collaterali o potenziando l'azione analgesica e quindi mantenendo più basso il dosaggio, o utilizzando un antagonista degli effetti più seri (sedazione e depressione respiratoria). Purtroppo anche con questi accorgimenti, stipsi e prurito sono spesso invincibili e costringono alla sospensione della terapia. Se da un lato gli oppioidi sono attualmente sottoutilizzati nel dolore acuto, vengono abusati nel dolore cronico, dove mostrano anche altri effetti collaterali, che debbono essere considerati qualora si prolunghi il trattamento.^[29]

La via di somministrazione transdermica, utilizzabile con morfina e fentanyl, sembra poter ridurre alcuni effetti collaterali, compresa la stipsi. In caso di effetti collaterali bisogna innanzitutto verificare lo stato di idratazione del paziente ed è possibile tentare di cambiare oppioide (rotazione degli oppioidi).^[31]

CONCLUSIONI

Come abbiamo visto, per il controllo del dolore conseguente alla frattura vertebrale da compressione tipica dell'osteoporosi vi sono diverse strategie, ma non vi è evidenza che una possa essere la più efficace in ogni caso. Seguendo le indicazioni fornite dalla letteratura, si dovrà scegliere la strategia più efficace e più sicura, tenendo conto delle caratteristiche della frattura, del paziente, delle preferenze del medico e dei vincoli ambientali.

Varia, infatti, l'efficacia nel controllo del dolore sia in base al tempo trascorso dalla frattura, sia in base alle caratteristiche individuali della frattura e del paziente. Variano, per altro, anche gli effetti collaterali che i vari trattamenti possono avere sul singolo paziente per questioni di reattività individuale o di comorbilità. Variano, infine, anche le situazioni ambientali, compresi i costi e la possibilità di accedere alle cure, che possono consentire, o meno, di attuare la miglior strategia di cura.^[32]

In linea di massima un corretto approccio iniziale, soprattutto nei pazienti più anziani, sia quello di evitare l'immobilizzazione a letto, ricorrendo ad un corsetto, se tollerato ovviamente, del modello indicato per la specifica frattura. Nel caso che la frattura si presenti con caratteristiche di possibile evolutività (riduzione in altezza con angolo di cifotizzazione oltre i 15°), il ricorso alla cifoplastica entro i primi 10 giorni per permettere un ripristino dell'altezza perduta è sicuramente un'opzione da proporre al paziente^[16,23]

Accanto a queste strategie per il controllo delle sollecitazioni meccaniche nelle prime 2-3 settimane si deve sempre instaurare una terapia farmacologica, ad esempio, all'associazione di un FANS con un oppioide, entrambi a dosaggio minimo, salendo col secondo solo se il dolore fosse poco controllato, salvo controindicazioni. Per potenziare l'effetto analgesico di questi farmaci possono essere associati i bisfosfonati (clodronato in particolar modo nelle fasi iniziali), che potranno poi essere proseguiti per la prevenzione delle fratture. Nelle osteoporosi severe è raccomandabile instaurare un trattamento con teriparatide quando possibile perché i benefici in termini di dolore a distanza e prevenzione delle fratture sono superiori.

Fondamentale, infine, l'avvio il più precocemente possibile al rinforzo muscolare, per non perdere autonomia e funzionalità e contrastare il rischio di nuove fratture.

Ovviamente questo iter, che può essere quello di prima scelta nel paziente tipo, subirà variazioni tenendo conto di vari fattori. Molte fratture, ad esempio, sono molto stabili dall'inizio ed il ricorso al corsetto può essere controproducente e in molti casi il corsetto ottimale potrà essere poco tollerato e si dovrà ripiegare ad uno meno adatto, oppure non verrà utilizzato. In questi casi il ricorso alle procedure di augmentation vertebrale possono garantire una precoce mobilizzazione.

In molti pazienti si devono fare i conti con le numerose comorbidità, che limitano l'uso dei farmaci (insufficienza renale, TAO, patologie gastriche per citare le più frequenti), o del corsetto (ad esempio una stomia addominale o semplicemente un addome globoso), o rendere più rischiosa la procedura di augmentation. In questi casi è necessario fare un attento bilancio costo benefici, sia sul breve termine (ad esempio il rischio chirurgico) che sul lungo termine (ad esempio non riuscire a far mobilizzare il paziente aumenta le complicazioni da ipomobilità e mina il recupero finale).

Bisogna tener conto anche dei desideri del paziente possono condizionare la scelta terapeutica, perché bisogna sempre considerare che un trattamento sarà efficace quando seguito, quindi un corsetto prescritto, ma non indossato o indossato scorrettamente, non fornirà alcun beneficio. Spesso la paura di affrontare un intervento o le difficoltà organizzative a farlo in tempi brevi, scoraggiano dall' eseguire una cifoplastica entro i 10 giorni, che potrebbe essere in alcuni casi una strategia importante, non solo per ridurre il dolore ma anche per ridurre la disabilità definitiva.

Infine è necessario essere scrupolosi nell'indicare la posologia dei farmaci ed i possibili effetti collaterali, onde limitare il rischio che il paziente abusi degli stessi nella ricerca del controllo del dolore, soprattutto nelle fasi in cui il dolore di origine meccanica è preponderante.

In conclusione, numerose sono le strategie per il controllo del dolore che possono variamente essere integrate a seconda del caso, con l'obiettivo di ridurre la sofferenza ed aumentare la mobilità consentendo il miglior recupero funzionale possibile.

BIBLIOGRAFIA

1. Genev IK, Tobin MK, Zaidi SP, Khan SR, Amirouche FML, Mehta AI. Spinal Compression Fracture Management: A Review of Current Treatment Strategies and Possible Future Avenues. *Global Spine J.* 2017 Feb;7(1):71-82.
2. Mattia C, Coluzzi F, Celidonio L, Vellucci R. Bone pain mechanism in osteoporosis: a narrative review. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2016, 13(2):97-100.
3. Jimenez-Andrade JM, Mantyh WG, Bloom AP, Xu H, Ferng AS, Dussor G, Vanderah TW, Mantyh PW. A phenotypically restricted set of primary afferent nerve fibers innervate the bone versus skin: therapeutic opportunity for treating skeletal pain. *Bone.* 2010, 46(2):306-13.
4. Nikolaou VS, Tsiridis E. Fracture Healing: Pathways and signalling molecules. *Current Orthopaedics (2007)* 21, 249-257.
5. Schindeler A, McDonald MM, Bokko P, Little DG. Bone remodeling during fracture repair: The cellular picture. *Semin Cell Dev Biol.* 2008 Oct;19(5):459-66.
6. Venmans A, Klazen CA, Lohle PN, Mali WP, van Rooij WJ. Natural history of pain in patients with conservatively treated osteoporotic vertebral compression fractures: results from VERTOS II. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Mar;33(3):519-21.
7. Prather H, Watson JO, Gilula LA. Nonoperative management of osteoporotic vertebral compression fractures. *Injury.* 2007 Sep;38 Suppl 3:S40-8.
8. Longo UG, Loppini M, Denaro L, Maffulli N, Denaro V. Conservative management of patients with an osteoporotic vertebral fracture: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br.* 2012 Feb;94(2):152-7.
9. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Effects of a new spinal orthosis on posture, trunk strength, and quality of life in women with post-menopausal osteoporosis: a randomized trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2004;83(3):177-186.
10. Sinaki M. Critical appraisal of physical rehabilitation measures after osteoporotic vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2003,14: 773-779
11. Giangregorio LM, MacIntyre NJ, Thabane L, Skidmore CJ, Papaioannou A. Exercise for improving outcomes after osteoporotic vertebral fracture. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013, 31;(1): 1-50.
12. Wong CC, McGirt MJ. Vertebral compression fractures: a review of current management and multimodal therapy. *J Multidiscip Healthc.* 2013 Jun 17;6:205-14.
13. Blasco J, Martinez-Ferrer A, Macho J, San Roman L, Pomés J, Carrasco J, Monegal A, Guañabens N, Peris P. Effect of vertebroplasty on pain relief, quality of life,

- and the incidence of new vertebral fractures: a 12-month randomized follow-up, controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2012 May;27(5):1159-66.
14. Bornemann R, Koch EM, Wollny M, Pflugmacher R. Treatment options for vertebral fractures an overview of different philosophies and techniques for vertebral augmentation. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2014 Jul;24 Suppl 1:S131-43.
 15. Reinhold M, Audigé L, Schnake KJ, Bellabarba C, Dai LY, Oner FC. AO spine injury classification system: a revision proposal for the thoracic and lumbar spine. *Eur Spine J.* 2013 Oct; 22(10): 2184-201.
 16. Tsumakidou G, Too CW, Koch G, Caudrelier J, Cazzato RL, Garnon J, Gangi A. CIRSE Guidelines on Percutaneous Vertebral Augmentation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017 Mar;40(3):331-342
 17. Rossini M, Bertoldo F, Lovato R, Bortolotti R, Gatti D, Adami S. Uso di farmaci anti-infiammatori non steroidei in pazienti con fratture vertebrali osteoporotiche. *Reumatismo*, 2002; 54(4):340-343
 18. Pietrogrande L, Dziubak M, Fogliata V, Fossali A, Zaolino C, Marchesi L, Raimondo E. Interazioni farmacologiche nella riparazione delle fratture. *GIOT* 2013; 39 (S1): 138-142.
 19. Passeri M, Baroni MC, Pedrazzoni M, Vescovi PP. Protocols of treatment of chronic back pain in involuntional osteoporosis. *Bone and mineral*, 22, 1993
 20. Monteforte P, Rovetta G. Il clodronato influenza favorevolmente il decorso dell'osteoporosi vertebrale. *Rivista Italiana di biologia e medicina* 1995; 15: 103-106
 21. Marinò G, Foglia A. Fratture vertebrali da osteoporosi: trattamento farmacologico. *Reumatismo* 1996; 48,2: 260
 22. Moreschini O, Giordano MC. Utilizzo del clodronato di sodio nelle fratture vertebrali da osteoporosi. *Ortopedia News* 1998; 1:1-5
 23. Rovetta G, Maggiani G, Molfetta L, et al. One-month followup of patients treated by intravenous clodronate for acute pain induced by osteoporotic vertebral fracture. *Drugs Exp Clin Res* 2001;27:77-81.
 24. Muratore M, Canaparo R, Della Pepa C, et al. Bisphosphonates antalgic activity in recent vertebral fracture: a clodronate vs neridronate comparison [abstract]. *Osteoporos Int* 2004;15 Suppl 1:S119.
 25. Knopp-Sihota JA, Newburn-Cook CV, Homik J, Cummings GG, Voaklander D. Calcitonin for treating acute and chronic pain of recent and remote osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2012 Jan;23(1):17-38.
 26. Nevitt MC, Chen P, Dore RK, Reginster JY, Kiel DP, Zanchetta JR, Glass EV, Krege JH. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2006 Feb;17(2):273-80.
 27. Rossini M, Viapiana O, Gatti D, De Terlizzi F, Adami S. Capacitively Coupled Electric Field for Pain Relief in Patients with Vertebral Fractures and Chronic Pain. *Clin Orthop Relat Res* 2010; 468: 735-740.
 28. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can Fam Physician.* 2010 Jun;56(6):514-7
 29. Marras F, Leali PT. The role of drugs in bone pain. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2016 May-Aug;13(2):93-96.
 30. Ballantyne JC, Kalso E, Stannard C. WHO analgesic ladder: a good concept gone astray. *BMJ.* 2016;352:i20.
 31. Ripamonti C. La rotazione degli oppioidi in presenza di effetti collaterali. In: Valutazione, diagnosi e trattamento del dolore da cancro. (Mercadante S, Ripamonti C, Eds). Masson 2001 cap. 7 pag. 92-101
 32. Cathy R. Kessenich. Management of Osteoporotic Vertebral Fracture Pain. *Pain Management Nursing*, Vol 1, No 1 (March), 2000: pp 22-26
 33. Garg B, Dixit V, Batra S, Malhotra R, Sharan A. Non-surgical management of acute osteoporotic vertebral compression fracture: A review. *J Clin Orthop Trauma.* 2017 Apr-Jun;8(2):131-138



Il trattamento ortesico nell'osteoporosi

Mario Gionni¹, Oriano Mercante², Giovanni Riccardi²

¹Centro Ortopedico Marchigiano, Ancona; ²UOC Medicina Riabilitativa INRCA, Ancona

Riassunto. Le malattie croniche e degenerative come le fratture da fragilità rappresentano una grande sfida per gli operatori sanitari. Ad oggi le soluzioni ortesiche che si possono mettere in campo sono molteplici e sono classificate in base al distretto da trattare (cervicale, toracico, lombare, sacrale). Sembra priva di fondamento la convinzione che le ortesi contribuiscano a indebolire la forza della muscolatura del rachide, ma anzi l'utilizzo ne aumenta la forza muscolare del tronco e quindi migliora la postura nei pazienti con fratture vertebrali. Inoltre si ottiene una migliore qualità della vita e del benessere grazie alla riduzione del dolore e alle minori limitazioni della vita quotidiana. Pertanto, l'uso di un'ortesi può rappresentare un'efficace opzione di trattamento non farmacologico.

Parole chiave: ortesi, fratture da fragilità, riduzione dolore

Abstract. Chronic and degenerative diseases such as fragility fractures represent a major challenge for healthcare professionals. To date, orthotic solutions that can be fielded are numerous and are classified according to the district to be treated (cervical, thoracic, lumbar, sacral). There seems to be no foundation for the belief that orthoses contribute to weakening the strength of the spine muscle, but rather its use increases the muscle strength of the trunk and thus improves posture in patients with vertebral fractures. In addition, a better quality of life and well-being is achieved through reduced pain and minor limitations in daily life. Therefore, the use of an orthotic can be an effective non-pharmacological treatment option.

Keywords: orthoses, frailty fractures, pain reduction

INTRODUZIONE

L'osteoporosi si definisce come *“una malattia sistemica dello scheletro, caratterizzata da ridotta massa minerale e deterioramento microstrutturale del tessuto osseo, con conseguente aumento della fragilità dell'osso e maggior rischio di fratture”*^[1].

L'osteoporosi rappresenta un problema sanitario di così grande rilevanza che l'OMS lo reputa secondo solo alle patologie cardiovascolari.

Le deformità vertebrali (o fratture vertebrali) sono di gran lunga le più diffuse complicanze dell'osteoporosi e rappresentano l'inizio della “cascata fratturativa”: il 25% dei pazienti riporta infatti una seconda frattura vertebrale entro un anno, mentre il rischio di frattura femorale aumenta di 4 volte.^[2] Solo una percentuale attorno al 20-30% delle fratture vertebrali dà origine a sintomatologie cliniche manifeste (fratture vertebrali cliniche) che nel 20% circa dei casi necessita di ospedalizzazione^[3] Secondo i dati di uno studio multicentrico

italiano, nella popolazione over 45 si verificano circa 155.000 nuove deformità vertebrali (incluse quelle asintomatiche), di cui 15.936 esitano in ricovero ospedaliero (dati relativi all'anno 2006), (Tarantino et al. 2010).

Si calcola che, nel mondo, circa 200 milioni di persone siano attualmente affette da osteoporosi. Solo in Europa, USA e Giappone, l'osteoporosi colpisce più di 75 milioni di persone. La tendenza all'allungamento della vita media e all'invecchiamento delle popolazioni, in mancanza di seri interventi di prevenzione, determinerà nei prossimi decenni un significativo aumento dei casi. Attualmente, ogni anno, in Europa e USA, si verificano più di 2.3 milioni di fratture da osteoporosi.^[4]

In questa prospettiva le patologie croniche e degenerative incluse l'osteoporosi e le fratture da fragilità rappresentano una grande sfida per gli operatori sanitari e per chi si occupa di politica economica (Piscitelli et al. 2014).

Relativamente alle ortesi, utilizzate soprattutto

nei casi di frattura, vi sono sicuramente alcune precisazioni da fare:

- l'evidenza scientifica di efficacia delle ortesi nel decorso delle fratture è limitata[6] e vi sono differenti opinioni sulla efficacia di taluni modelli, attualmente molto in voga, rispetto ad altri^[7,8,9];
- sono maggiori le evidenze dell'efficacia sul dolore delle ortesi;
- Sembra assolutamente destituita di ogni fondamento la comune convinzione che le ortesi contribuiscano a indebolire la forza della muscolatura del rachide^[10]. Anzi per dire con le parole di Pfeifer M et al^[11] "L'uso di una ortesi aumenta la forza muscolare del tronco e quindi migliora la postura nei pazienti con fratture vertebrali causate da osteoporosi. Inoltre, una migliore qualità della vita è ottenuta dalla riduzione del dolore, dalla diminuzione delle limitazioni della vita quotidiana e dal miglioramento del benessere. Pertanto, l'uso di un'ortesi può rappresentare un'efficace opzione di trattamento non farmacologico per l'osteoporosi spinale".

SOLUZIONI ORTESICHE

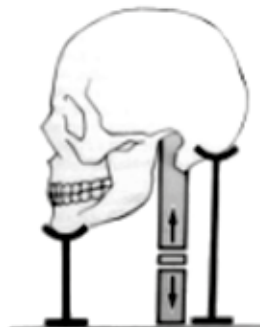
Le ortesi spinali rappresentano un importante coadiuvante nel trattamento dei pazienti affetti da complicazioni osteoporotiche, in particolar modo nel caso in cui ci sia una compromissione vertebrale. Nel caso in cui ci sia una frattura conclamata, la priorità del trattamento ortesico, è quello di stabilizzare e mantenere ridotta la sede della lesione così da facilitare la guarigione della frattura e concedere il recupero dell'autonomia in tempi brevi. Quando invece non è presente alcuna lesione ma i fattori di rischio sono elevati, lo scopo del trattamento è quello di ridurre per quanto possibile movimentazioni pericolose per la colonna vertebrale, prevenendo così la lesione. Il ricorso alle ortesi è consigliato anche nel caso in cui ci siano eventi algici con lo scopo di ridurre la sintomatologia dolorosa. Ad oggi le soluzioni ortesiche che possiamo mettere in campo sono molteplici e possono essere classificate in base al distretto da trattare (cervicale, toracico, lombare, sacrale).

Ortesi Cervicali

Lo scopo di queste ortesi è quello di diminuire l'escursione articolare del segmento e trasferire il carico del capo al tronco (Fig.1). Come si può evincere dall'immagine le superfici da sfruttare per esercitare la funzione sono molto ridotte il che richiede un'accurata attenzione da parte

del Tecnico Ortopedico.

Fig.1 - Principio biomeccanico collare cervicale



Collare cervicale morbido

Costituito in gommapiuma ad alta densità (Fig.2), viene consigliato nei casi di lesione dei tessuti molli o in presenza di moderata patologia degenerativa del tratto cervicale. La scarsa resistenza dei materiali fa di questo collare uno dei più blandi in termini di contenzione del tratto cervicale, risulta invece uno tra i più tollerabili in termini di comfort.

Fig.2 - Collare cervicale morbido



Collare cervicale semirigido

Per una contenzione moderata viene indicato l'utilizzo del collare di Schanz (Fig.3) che consta di due pezzi di polietilene sovrapposti opportunamente imbottiti nelle zone di contatto e bloccati mediante velcri per permettere la regolazione in altezza.

Fig.3 - Collare di Schanz

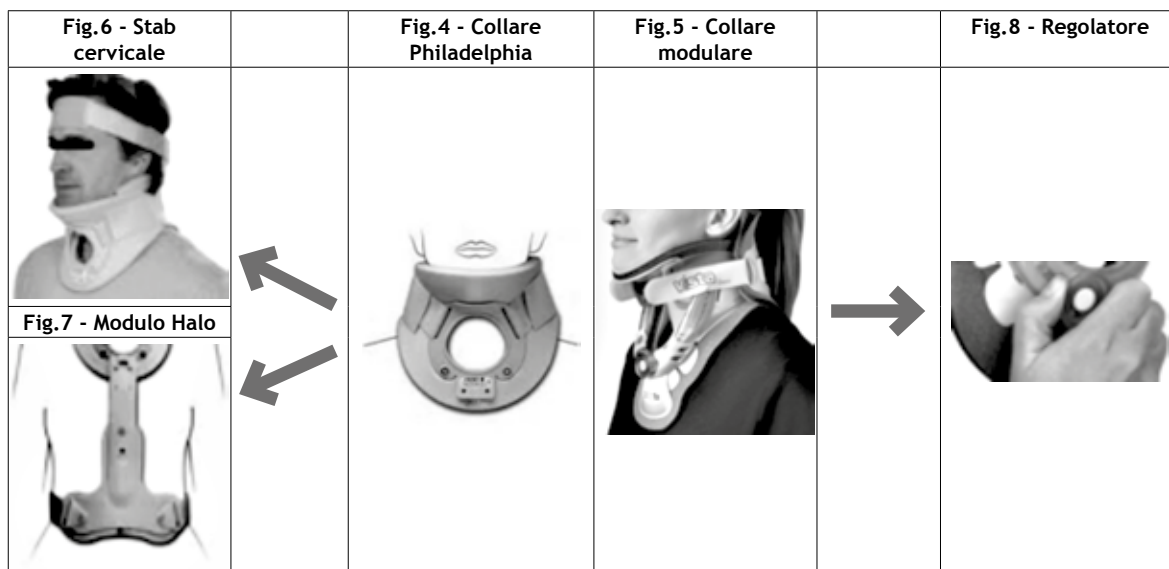


Collare cervicale rigido

Questo genere di ortesi, grazie alle

caratteristiche dei materiali di cui sono costituiti, garantiscono il massimo della contenzione del tratto cervicale. Esistono varie soluzioni di questo genere, quelle

che trovano maggior impiego sono il collare Philadelphia (Fig.4), il collare modulare (Fig.5) e il SOMI-Brace (Fig.9).



Il *collare Philadelphia* (Fig.4) è costituito da due valve di materiale espanso bloccate lateralmente tramite velcri.

L'indicazione principale sono le **lesioni cervicali stabili**. Nel caso di lesioni cervicali alte (C1-C2) il collare viene dotato del cinturino craniale (Fig.6) per aumentare la superficie di stabilizzazione.

Tra gli accessori di cui può essere dotato il collare c'è anche il supporto sterno-dorsale (Fig.7) c.d. molulo Halo che trova indicazione nel caso di compromissioni del tratto cervico-toracico.

Le problematiche principali che si riscontrano con l'utilizzo di questa ortesi sono la **scarsa traspirabilità** e l'elevato **rischio di sviluppare decubiti**, in particolar modo nei pazienti allettati nella zona occipitale e quando presente lo stabilizzatore cervi-toracico, nella zona di contatto. Ove necessario il Tecnico Ortopedico può effettuare delle modifiche al collare (scarichi mirati, ridurre lo spessore dei bordi ecc) in quanto il materiale di cui è costituito permette di essere lavorato.

Per quanto riguarda la traspirabilità in commercio esistono modelli dotati di fori ma il risultato che si ottiene non migliora comunque la problematica in modo significativo.

Il *collare Modulare* (Fig.5) presenta un sistema di fissaggio bivalva con velcri simile al precedente. La differenza principale è nei materiali di cui è costituito in quanto, per concedere **maggior traspirabilità**, le parti a

contatto con la cute sono di materiale a cellule aperte, atossiche e "latex free", il che lo rende molto più tollerabile del precedente, soprattutto in estate. La struttura del collare, in materiale plastico ad alta resistenza, ha permesso una riduzione in termini di spessore delle valve, minimizzando così le compressioni a livello occipitale con **minor rischio di sviluppare decubiti in pazienti che richiedono allettamenti prolungati**. La peculiarità di questo collare è la presenza del meccanismo di regolazione mentoniera che consente, in base alla necessità, di aumentare o ridurre la flessione-estensione del capo.

Il collare SOMI-Brace

Nel caso in cui ci fosse una lesione instabile del rachide cervicale viene indicato l'utilizzo dell'immobilizzatore cervico-toracico (Minerva) con o senza aureola di contenzione del capo (Fig.9).

Fig.9 - Collare di Schanz



Questo genere di supporto permette di avere il massimo della stabilizzazione, consentendo inoltre di esercitare delle trazioni del rachide cervicale grazie al sistema di distrazione regolabile di cui è dotato che concede di sgravare il peso sulle singole vertebre.

Essendo questa una ortesi molto invasiva, oltre a non essere ben accettata dal paziente, richiede un monitoraggio costante da parte del Tecnico Ortopedico in quanto la struttura risulta essere particolarmente scomoda e precaria nella parte "meccanica". Nei pazienti allettati per via dello spessore dei materiali, aumenta il rischio di lesioni da decubito, motivo per cui non trova indicazione in queste circostanze.

ORTESI TORACO-LOMBO-SACRALI

Quando la compromissione osteoporotica riguarda la regione più caudale del rachide, le ortesi che possono essere utilizzate sono molteplici. Nello scegliere la tipologia del busto più idoneo sarebbe opportuno tenere in considerazione vari fattori quali, ad esempio, la tipologia di compromissione (frattura vertebrale, crollo vertebrale ecc), le concomitanti problematiche presenti (insufficienze respiratorie, precarie condizioni cutanee, compliance, grado di lucidità, autonomia domestica ecc.), se presente la tipologia della lesione (stabile, instabile, mielica, amielica). Vediamo in rassegna le soluzioni che trovano maggior impiego.

Iperestensore lombare (3 punti/C35)

Dalla geometria minimalista, il busto a 3 Punti (Fig.10) è il gold standard prescrittivo quando si parla di fratture vertebrali. Trova utilizzo nella maggior parte dei casi nonostante l'indicazione sia per le fratture che interessano il muro anteriore della vertebra in quanto l'azione di iperestensione, è in grado di trasferire nella vertebra fratturata, il carico nella parete posteriore della vertebra, scaricando, quindi, quella anteriore (Fig.11).

Figg.10-11 - Busto a tre punti



Il busto presenta due punti di spinta anteriori, sternale e pubico e uno posteriore nella zona centrale della colonna dorso lombare.

Nonostante le versioni più recenti presentino accorgimenti sulle imbottiture nelle zone di spinta, in pazienti magri, con prominenze ossee notevoli o con scarsa tollerabilità ai pressori, il busto risulta comunque intollerabile.

Non è raro riscontrare lividi cutanei nella zona sternale che, essendo quella che presenta meno muscolatura, è più soggetta a sviluppare questa problematica.

Va ricordato inoltre che, il busto, esercitando delle compressioni sulla gabbia toracica, indirettamente implica una riduzione dell'espansione della gabbia toracica con conseguente limitazione della capacità respiratoria, il che non lo rende idoneo in tutti quei pazienti che di base hanno insufficienze respiratorie.

Per i portatori di Pacemaker il busto deve essere dotato di apposita pelotta monolaterale che non esercita pressioni sulla zona del dispositivo. Si ricorda inoltre che, nel caso in cui la compromissione osteoporotica sia più vasta ovvero cervicale e toracica, il busto può essere collegato mediante apposita piastra di collegamento, al collare Philadelphia.

Il fatto di non poter svincolare agevolmente le due ortesi fa di questa una soluzione di difficile impiego in quanto per forza di cose, rimuovendo il busto, si rimuove anche il collare.

Spinal Plus/Spin Fast o similari

Quando non ci sono le condizioni per l'utilizzo del busto a 3 punti si può optare per una soluzione con un livello di comfort maggiore che non si traduce in una minor efficacia del dispositivo.

Figg.12-13 - Busto spinal plus e Spin Fast



Entrambi i dispositivi illustrati, Busto Spinal Plus (Fig.12) e Spin Fast (Fig.13), presentano nella parte posteriore una placca di alluminio opportunamente imbottita che, sagomata sulla

morfologia del paziente dal Tecnico Ortopedico, è in grado di conferire rigidità al tratto toracico-lombare. Nella parte superiore la presenza degli spallacci imbottiti hanno una doppia funzione, far aderire quanto più possibile la zona toracica al busto e fungere da richiamo psicologico nel caso in cui ci sia un atteggiamento di chiusura delle spalle. Lo spallaccio non va quindi inteso come un vero e proprio "tirante" ma come uno stimolatore, che esplica la sua azione quando si adottano posture scorrette.

La differenza sostanziale tra i due dispositivi riguarda la parte anteriore.

Mentre lo Spinal Plus presenta una pelotta addominale per la chiusura, collegata alla parte posteriore tramite delle stringhe regolabili, lo Spin Fast ha una ventriera a doppia fascia che conferisce maggior contenzione quindi un aumento della stabilità nel tratto lombare rendendolo paragonabile all'effetto di contenzione che si ottiene con l'utilizzo del busto dorso lombare in stoffa armata.

La ventriera a doppia fascia, non essendo vincolata nella morfologia, permette una maggior regolazione per l'utilizzatore in quanto può scegliere di orientare le fasce superiori verso il basso, sovrapponendole alle sottostanti, ad esempio, nel caso in cui si presentino fastidi allo stomaco oppure durante i pasti.

In dotazione inoltre sono presenti una coppia di stecche che vanno a sostituire la placca di alluminio nel caso in cui si voglia ridurre la contenzione, come ad esempio nel periodo di svezzamento dal busto. Questa versione risulta quella più tollerabile rispetto alle altre.

Crocera/Antigravitario/M.Z.

Largamente utilizzato in passato, il busto crocera (Fig.14) ha subito negli anni degli aggiornamenti nei materiali di cui è costituito, passando da materiali metallici piuttosto pesanti (motivo per cui venne quasi abbandonato) a materiali di lega metallica di peso minore.

Fig.14 - Busto Crocera



Come le versioni viste precedentemente, limita

molto bene la flessione-estensione ma aggiunge qualcosa in più in termini di distrazione della colonna. La presa pelvica costituisce le "fondamenta" del busto in quanto una salda presa del bacino garantisce un importante punto di controdiscesa. Fondamentale quindi che la struttura del bacino si incastrasse bene al di sopra delle creste iliache che, permette, tramite la struttura superiore a cui è collegata, di esercitare per quanto possibile forze di trazione. Prioritario nella presa toracica non ostacolare in alcun modo il plesso brachiale nel tratto del cavo ascellare il che rende difficoltoso, o quasi impossibile, esercitare importanti forze distrattive. Inoltre, il cingolo scapolare, grazie alla mobilità di cui dispone, è in grado di assorbire buona parte dell'azione di trazione esercitata dal busto, ulteriore fattore che non agevola il Tecnico Ortopedico nella personalizzazione dell'ortesi. Un aumento della riduzione dei movimenti di torsione è possibile in questa ortesi grazie alla geometria del trasverso scapolare che, "incardinando" le spalle al bacino, impedisce la rotazione del tronco, che avviene invece a livello di bacino. Ove necessario, il busto, può essere dotato di aste laterali che limitano ulteriormente il banding laterale del rachide.

Corsetto semirigido/Stoffa e stecche

Pioniere della famiglia dei corsetti, questo genere di ortesi ha segnato l'inizio della produzione di busti per il trattamento del rachide algico. Utile nel limitare la mobilità del tratto dorso lombare (D9-S1), sfrutta il principio di costrizione dato dai materiali che a seconda della necessità possono essere più o meno rigidi. Il principio biomeccanico è basato sul principio di Pascal secondo cui, esercitando una pressione in una regione qualsiasi di un fluido, essa si trasmette a tutta la massa del liquido con la stessa densità (Fig.15).

Fig.15 - Corsetto semirigido



La compressione addominale ha quindi un effetto distruttivo a livello del rachide c.d. "effetto dentifricio". Si differenzia dai busti rigidi per il fatto che, mentre i primi hanno una

funzione decisamente limitante, essi hanno una mera azione contenitiva.

Fig. 16 - Principio biomeccanico



Nel profilo superiore, il corsetto non deve ostacolare il seno, per cui va posizionato al di sotto di esso e, nel caso in cui ci siano concomitanti problematiche addominali, il margine può ulteriormente essere abbassato. Il profilo inferiore, invece, posteriormente va a collocarsi al di sotto dell'apice dei glutei in quanto esso, è uno dei principali punti di contrascesa di questa ortesi.

Anteriormente il profilo inferiore arriva a livello della sinfisi pubica per non ostruire nella seduta nervi e vasi oltre che la movimentazione della coscia. Per conferire un maggior contenimento al corsetto e quindi una maggior stabilità al rachide, posteriormente nella zona paravertebrale, possono essere inserite delle stecche metalliche opportunamente sagomate sulla morfologia del paziente dal Tecnico Ortopedico.

Fig. 17 - Busto rigido



Total body/Busto rigido

Per un grado di contenimento maggiore, si può ricorrere alla realizzazione di ortesi su misura, di cui, il Tecnico Ortopedico in collaborazione con lo specialista, provvederà alla progettazione della geometria (altezza e azioni correttive) e alla scelta dei materiali di cui sarà poi costituito il busto. **L'azione che il busto è in grado di esercitare è in funzione della sua geometria e dei materiali che lo costituiscono, non del convenzionale nome che gli è stato attribuito.** Grazie alle nuove tecnologie, ad oggi non è più necessaria la realizzazione di calchi gessati per

la costruzione del busto in quanto con un semplice scanner portatile, il Tecnico Ortopedico è in grado di operare all'interno del reparto in cui è ricoverato il paziente, riducendo così di gran lunga i rischi che si corrono durante le movimentazioni.

Come si evince dalla Fig.18, non avendo convenzioni da rispettare, questa famiglia di dispositivi, può avere le forme più svariate, a seconda delle richieste dello specialista.

La geometria di questo busto, nello specifico, segue pressoché le linee del busto Cheneau il che potrebbe trarre in inganno poiché esso viene comunemente applicato per il trattamento delle scoliosi ma, a conferma del fatto che l'azione del busto è in funzione dei materiali e della geometria, l'effetto che esso realizza è simile a quello del busto crocera ovvero una maggiore limitazione delle dinamiche del rachide.

Fig. 18 - Cheneau crocera



In pazienti con scarsa accettazione/tolleranza al busto, questa variante del busto crocera risulta più tollerabile.

CONCLUSIONI

Le evidenze dimostrano che un'alta percentuale di fratture secondarie può essere prevenuta attraverso una gestione corretta del paziente e della malattia e che una prima frattura in un soggetto ad alto rischio è sufficiente per richiedere una valutazione completa.

È stato inoltre dimostrato che un approccio multispecialistico integrato può migliorare il trattamento dell'osteoporosi post-frattura.

Fisiatri, Fisioterapisti, Infermieri specializzati, Tecnici Ortopedici, Geriatri e Medici di medicina generale possono migliorare gli outcome, favorendo non solo l'inizio della terapia, ma anche l'aderenza. Nella tutela assistenziale della persona con fratture osteoporotiche la strategia ideale di approccio è il lavoro in equipe.

Il sistema sarà tanto più efficace in termini di miglioramento della qualità della vita, quanto più gli ambiti saranno coordinati e comunicanti

tra loro, con una reale sinergia fra medici, infermieri e tutte le altre figure professionali. Riguardo le ortesi, l'utilizzo di esse è ormai consolidato nel tempo e permette di validare il trattamento sulla base dell'esperienza acquisita. Come visto nella introduzione la letteratura non da sufficiente evidenza sulla efficacia o inefficacia del trattamento ortesico il che determina nella pratica clinica comportamenti discordi, anche se vi è oramai una pressoché costante prassi di utilizzo delle ortesi almeno nei casi di frattura.

Vista la vastità delle soluzioni ortesiche che si possono scegliere, per poter scegliere la soluzione più appropriata, efficace ed efficiente, l'invito che si vuol fare nel caso in cui si ipotizza di mettere in campo una ortesi, è quello di consultare il Fisiatra che, in collaborazione con il Tecnico Ortopedico, valuterà ed eventualmente proverà sul paziente il dispositivo in questione.

BIBLIOGRAFIA

1. NIH, Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. *JAMA* 2001; 285:785-95
2. Lindsay R et al. *JAMA* 2001; 17;285(3):320-3
3. Tarantino U et al. *Arthritis Res Ther* 2010; 12:R226 WHO The World Health Report 2007
4. www.lios.it
5. www.osteoporosi.it
6. Newman M, Minns Lowe C, Barker K. Spinal Orthoses for Vertebral Osteoporosis and Osteoporotic Vertebral Fracture: A Systematic Review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016 Jun;97(6):1013-25. doi: 10.1016/j.apmr.2015.10.108. Epub 2015 Nov 23.
7. Jin YZ, Lee JH. Effect of Brace to Osteoporotic Vertebral Fracture: a Meta-Analysis. *J Korean Med Sci.* 2016 Oct;31(10):1641-9. doi:10.3346/jkms.2016.31.10.1641.
8. Meccariello L, Muzii VF, Falzarano G, Medici A, Carta S, Fortina M, Ferrata P. Dynamic corset versus three-point brace in the treatment of osteoporotic compression fractures of the thoracic and lumbar spine: a prospective, comparative study. *Aging Clin Exp Res.* 2017 Jun;29(3):443-449. doi: 10.1007/s40520-016-0602-x. Epub 2016 Jul 8.
9. Li M, Law SW, Cheng J, Kee HM, Wong MS. A comparison study on the efficacy of SpinoMed® and soft lumbar orthosis for osteoporotic vertebral fracture. *Prosthet Orthot Int.* 2015 Aug;39(4):270-6. doi:10.1177/0309364614528204. Epub 2014 Apr 7.
10. Hübscher M, Schmidt K, Fink M, Vogt L, Banzer W. Prospective evaluation of the effects of a spinal orthosis on physical function and quality of life in women with osteoporosis. *Z Orthop Unfall.* 2010 Aug;148(4):443-7. doi: 10.1055/s-0029-1240820. Epub 2010 Feb 5.
11. Pfeifer M, Kohlwey L, Begerow B, Minne HW. Effects of two newly developed spinal orthoses on trunk muscle strength, posture, and quality-of-life in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2011 Oct;90(10):805-15. doi: 10.1097/PHM.0b013e31821f6df3.



Microbioma intestinale ed effetti dei probiotici sull'omeostasi scheletrica

Daniela Merlotti^{1,2}, Luigi Gennari²

¹Divisione di Genetica e Biologia Cellulare, Ospedale San Raffaele Milano; ²Dipartimento di Scienze Medico Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena

Riassunto. In questi ultimi anni vari studi hanno messo in evidenza che la salute ossea può essere influenzata anche da fattori ambientali fra i quali il microbioma intestinale; tuttavia il potenziale contributo del microbioma nei confronti dell'omeostasi scheletrica non è ancora stato del tutto definito e compreso. Il microbioma intestinale comprende una popolazione altamente eterogenea di microrganismi in grado di creare un ecosistema che è la fonte di vari metaboliti e nutrienti ma anche di segnali infiammatori. Attualmente è chiaro che una variazione nella composizione del microbioma è coinvolta e responsabile in molte patologie metaboliche. Recentemente, vari studi sperimentali hanno suggerito che il microbioma intestinale è in grado di svolgere un ruolo fondamentale nella modulazione del segnale infiammatorio che è critico per l'attivazione osteoclastica ed il riassorbimento osseo in caso di deficit estrogenico. Tuttavia ciò deve ancora essere dimostrato nell'uomo.

Parole chiave: microbioma, estrogeni, sistema immunitario, omeostasi ossea

Abstract. In these last years, many studies suggested that bone health may be influenced by many environmental factors, such as gut microbiome. However the potential contribution of gut microbiome on skeletal homeostasis has not been yet clarified and understood. The gut microbiome comprises a highly diverse population of microorganisms creating an ecosystem that is source of nutritional metabolites but also of inflammatory signals. It is now clear that a shift in microbiome composition is involved in many metabolic disorders. Recently, different experimental data suggested that gut microbiome play a relevant role in triggering the inflammatory pathways that are critical for osteoclast activation and bone resorption during estrogen deficiency. However this remains to be demonstrated in humans.

Keywords: microbiome, estrogens, immune system, bone homeostasis

L'osteoporosi è una malattia caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da un deterioramento della microarchitettura scheletrica che determinano una maggiore fragilità e quindi un aumentato rischio di fratture anche per traumi minimi. In Italia, così come negli altri paesi occidentali, l'osteoporosi rappresenta una delle principali problematiche socio-sanitarie per l'elevato grado di disabilità e di mortalità ad essa collegate. La prevenzione delle fratture osteoporotiche rappresenta un obiettivo strategico fondamentale per il miglioramento dello stato di salute nelle donne in menopausa e, in generale, nella popolazione anziana.

L'osteoporosi postmenopausale per le sue caratteristiche fisiopatologiche è da considerarsi una forma primitiva di malattia determinata dalla condizione di ipo-estrogenismo che si

verifica con la menopausa. Con l'invecchiamento, la massa ossea è uno dei principali determinanti del rischio di frattura ed è regolata da una complessa interazione fra numerosi meccanismi di segnale sia cellulari che ormonali o metabolici. In questi ultimi anni vari studi hanno messo in evidenza che la salute ossea può essere influenzata anche da fattori ambientali fra i quali il microbioma intestinale; tuttavia il potenziale contributo del microbioma nei confronti dell'omeostasi scheletrica non è ancora stato del tutto definito e compreso.

L'osteoporosi postmenopausale si verifica in seguito alla cessazione della funzione ovarica che si verifica con l'instaurarsi della menopausa. Il deficit estrogenico determina un aumento del riassorbimento osseo ed una riduzione della neoformazione con una conseguente rapida perdita ossea. Tale condizione è particolarmente

amplificata nelle donne sottoposte a menopausa chirurgica^[1]. Infatti in seguito alla ovariectomia bilaterale il calo degli steroidi sessuali è molto rapido rispetto a quanto si verifica durante la transizione della menopausa fisiologica ed i livelli circolanti di estradiolo, testosterone e progesterone si riducono drasticamente. A livello cellulare il meccanismo fondamentale con il quale il deficit steroideo induce perdita di massa ossea è rappresentato da un aumento della neoformazione degli osteoclasti e della loro sopravvivenza attraverso un aumento della formazione di citochine osteoclastogeniche (per es. IL-1, IL-6, IL-17) e di fattori immunitari come RANKL e TNF da parte di varie linee cellulari (cellule ematopoietiche, cellule T, cellule B, osteoblasti ed osteociti^[2,3]). In questi ultimi anni numerosi studi hanno sottolineato il ruolo delle cellule T nella perdita ossea legata alla menopausa. Infatti l'ovariectomia induce una proliferazione, espansione ed aumento dell'attività delle varie classi delle cellule T, stimolando quindi la loro produzione di fattori pro-osteoclastogenici^[3,4].

Tale processo è regolato parzialmente da un aumento della presentazione antigenica da parte dei macrofagi e delle cellule dendritiche, anche se la natura dell'antigene coinvolto rimane non ancora del tutto chiarita.

Recentemente, vari studi hanno suggerito che la perdita della funzione della barriera intestinale (per esempio in seguito all'attivazione del pathway della zonulina) a causa sia di fattori ambientali di natura alimentare o di alterazioni del microbioma intestinale, potrebbe alterare l'omeostasi del sistema immunitario e potrebbe essere coinvolta nella patogenesi dell'infiammazione e di comuni patologie metaboliche, compresa l'osteoporosi^[5-7].

Il microbioma intestinale comprende una popolazione altamente eterogenea di più di 1000 batteri che rappresentano 5000 specie e 5 milioni di geni (il cosiddetto metagenoma). E' stato dimostrato che questi microrganismi possono avere effetti sia positivi sia negativi sulla salute dell'organismo ospite, attraverso la regolazione della produzione di vitamine, nutrienti ed energia derivata dagli alimenti assunti con la dieta, ed attraverso funzioni metaboliche e regolazione della integrità della barriera o dalla modulazione del sistema immunitario sia a livello locale che a livello sistemico^[7,8].

Il microbioma intestinale è acquisito alla nascita e sebbene si mantenga come un'entità distinta, evolve contemporaneamente al genoma umano

e può essere considerato un organo multicellulare che comunica ed interferisce con il suo ospite in molti modi^[9]. Esistono varie popolazioni di cellule endocrine a livello dell'intestino che possono interagire con il microbioma e gli ormoni che vengono da esse rilasciate in seguito a tale stimolo possono a loro volta influenzare la funzione dell'ospite entrando nel torrente circolatorio od attraverso una comunicazione diretta con le terminazioni dei nervi viscerali afferenti e le cellule del sistema immunitario^[10]. D'altro canto anche il microbioma intestinale ha di per sé molte funzioni metaboliche. Esso, infatti, svolge un ruolo importante nel mantenimento dell'omeostasi immunitaria proteggendo l'ospite da patogeni opportunisti e modulando la risposta immunitaria nei confronti dei microbi residenti commensali^[11].

Ad oggi, tuttavia il potenziale contributo del microbioma intestinale nell'omeostasi scheletrica non è stato del tutto chiarito^[12,13]. Numerose evidenze indirette hanno dimostrato che sia i prebiotici che i probiotici possono avere effetti positivi sull'osso^[12].

I prebiotici sono nutrienti non digeribili come le fibre e gli oligosaccaridi che possono modulare le comunità batteriche intestinali con effetti positivi sull'ospite agendo come substrati per il microbioma. I prebiotici più studiati per il loro effetto sull'osso sono l'inulina, l'oligofruzzosio ed i galattoligosaccaridi. Essi sono in grado di aumentare il riassorbimento del calcio a livello intestinale in quanto vengono trasformati dai processi fermentativi del microbiota a livello dell'intestino distale in acidi grassi a catena corta che promuovono la solubilizzazione e l'assorbimento del calcio acidificando il lume intestinale.

Le fibre prebiotiche variano come tipologia e lunghezza in base alle molecole di zucchero in essi contenuti e per i loro legami chimici: per esempio i disaccaridi lattulosio e lactitolo contengono due unità di zucchero.

Un altro possibile meccanismo ipotizzato è che gli acidi grassi a catena corta derivati dai probiotici influenzino direttamente alcune cascate di segnale che regolano il metabolismo o la proliferazione cellulare a livello intestinale. L'aumentata produzione di acidi grassi a catena corta, ed in particolare di acido butirrico, può agire come fattore di regolazione epigenetica della struttura cromatinica inducendo l'espressione di geni differenti; per esempio il butirrico è in grado di alterare l'epigenoma delle cellule del muscolo scheletrico attraverso la modulazione del posizionamento del

nucleosoma^[14]. Inoltre il butirrato può indurre acetilazione a livello degli istoni con repressione dell'espressione di alcuni miRNA^[15]. Ciò suggerisce che le modificazioni legate all'assunzione di prebiotici nei confronti del microbioma con aumento dei processi fermentativi possono indurre potenti cascate di segnale con effetti anche a distanza compreso quello di modificare l'assorbimento minerale responsabile del mantenimento della massa ossea.

Parallelamente, i probiotici sono microrganismi che conferiscono effetti positivi nei confronti della salute dell'ospite una volta ingeriti. Studi su modelli animali hanno dimostrato che l'utilizzo di probiotici (per esempio *Lactobacillus reuteri*) è in grado di ridurre i processi infiammatori a livello intestinale, stimolare l'attività osteoblastica, ridurre il riassorbimento osseo operato dagli osteoclasti (attraverso l'inibizione della produzione di TNF-alpha) ed aumentare la massa ossea in topi maschi^[16].

Inoltre, in topi femmine, i probiotici sono in grado di prevenire la perdita ossea indotta dall'ovariectomia riducendo l'attivazione degli osteoclasti e questo effetto è associato ad una modificazione dei vari tipi di colonie batteriche (definita "diversità") a livello intestinale^[17-19].

Da notare il fatto che i topi germ free (che sono allevati e cresciuti in incubatori sterili e quindi non possiedono microbioma) sviluppano un aumento della massa ossea in seguito ad una riduzione del riassorbimento osseo che è associato ad una ridotto numero di linfociti T a livello del midollo osseo, ridotto numero di precursori osteoclastici e ridotti livelli di IL-6 e TNF-alpha^[20]. Tale fenotipo osseo si normalizza dopo la colonizzazione da parte della normale flora intestinale, suggerendo pertanto che il microbioma non è in grado soltanto di modulare il sistema immunitario ma anche l'attività delle cellule ossee.

Esistono inoltre effetti endocrini da parte del microbioma intestinale in quanto è in grado di regolare la sintesi di cortisolo e di alcuni ormoni gastrointestinali con funzione di neurotrasmettitore, quali la serotonina, sia attraverso una produzione diretta da parte di alcuni ceppi batterici, sia regolando la disponibilità del suo precursore triptofano con effetto finale positivo sulla massa ossea^[21].

Nel complesso, tutte queste evidenze sia dirette che indirette suggeriscono che il microbioma intestinale può avere effetti molto importanti sulla salute scheletrica; tuttavia i meccanismi con cui ciò avvenga sono ad oggi ampiamente sconosciuti.

Recentemente alcuni studi hanno indicato che gli estrogeni ed il microbioma intestinale possono influenzare in maniera sinergica differenti sistemi di segnale metabolici con effetti sulla salute dell'uomo^[22]. Inoltre uno studio recente condotto su modelli murini ha indicato che il deficit degli ormoni steroidei è in grado di indurre un aumento della permeabilità intestinale ed una up-regolazione di alcune citochine (per esempio TNF-alpha, RANKL, IL-17) a livello dell'intestino tenue e del midollo osseo che provoca un'attivazione degli osteoclasti con conseguente perdita di massa ossea^[23]. Tale effetto non è presente in modelli di topi germ-free che sono pertanto resistenti alla perdita ossea indotta dalla deplezione estrogenica così come non si osserva in topi con deficit estrogenico dopo l'utilizzo di probiotici come il *Lactobacillus rhamnosus* o VSL#3 (una formulazione contenente differenti ceppi di probiotici).

Nel complesso questi dati sperimentali suggeriscono che il microbioma intestinale, in associazione ad un'aumentata permeabilità intestinale, è in grado di svolgere un ruolo fondamentale nella modulazione dei sistemi di segnali legati all'infiammazione che sono critici per l'attivazione degli osteoclasti nei casi di deficit estrogenico e che l'utilizzo dei probiotici potrebbe avere effetti benefici in tal senso e potrebbe quindi rappresentare un promettente approccio terapeutico nella cura dell'osteoporosi postmenopausale. Tuttavia ad oggi scarse sono le osservazioni sull'essere umano così come non esistono studi clinici per valutare il possibile effetto dell'utilizzo di composti in grado di selezionare il microbioma intestinale con possibile applicazione come agente terapeutico in malattie metaboliche dello scheletro quali l'osteoporosi postmenopausale.

BIBLIOGRAFIA

1. Hendrix SL. Bilateral oophorectomy and premature menopause. *Am. J. Med.* 2005,118 Suppl 12B:131-5.
2. Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG. Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol. Metab.* 2012,23(11):576-81.
3. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: an inflammatory tale. *J. Clin. Invest.* 2006,116(5):1186-94.
4. Pacifici R. Role of T cells in ovariectomy induced bone loss--revisited. *J. Bone Miner. Res.* 2012,27(2):231-9.
5. Fasano A, Not T, Wang W, Uzzau S, Berti I, Tommasini A, Goldblum SE. Zonulin, a newly discovered modulator of intestinal permeability, and its expression in coeliac disease. *Lancet* 2000,355(9214):1518e9.
6. Mokkala K, Røytiö H, Munukka E, Pietilä S, Ekblad U, Rönnemaa T, Eerola E, Laiho A, Laitinen K. Gut

- Microbiota Richness and Composition and Dietary Intake of Overweight Pregnant Women Are Related to Serum Zonulin Concentration, a Marker for Intestinal Permeability. *J. Nutr.* 2016,146(9):1694-700.
7. Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota--masters of host development and physiology. *Nat. Rev. Microbiol.* 2013,11(4):227-38.
 8. Surana NK, Kasper DL. Deciphering the tete-a-tete between the microbiota and the immune system. *J. Clin. Invest.* 2014,124(10):4197-4203.
 9. Ley RE, Hamady M, Lozupone C, Turnbaugh PJ, Ramey RR, Bircher JS, Schlegel ML, Tucker TA, Schrenzel MD, Knight R, Gordon JI. Evolution of mammals and their gut microbes. *Science.* 2008,320(5883):1647-51
 10. Rhee SH, Pothoulakis C, Mayer EA. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009,6(5):306-14
 11. Jarchum I, Pamer EG. Regulation of innate and adaptive immunity by the commensal microbiota. *Curr. Opin. Immunol.* 2011,23(3):353-60
 12. McCabe L, Britton RA, Parameswaran N. Probiotic and Prebiotic Regulation of Bone Health: Role of the Intestine and its Microbiome. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2015,13(6):363-71.
 13. Hernandez CJ, Guss JD, Luna M, Goldring SR. Links Between the Microbiome and Bone. *J. Bone Miner. Res.* 2016,31(9):1638-46.
 14. Henagan TM, Navard AM, Ye J. Sodium butyrate remodels whole genome nucleosome maps and attenuates high fat diet-induced mitochondrial dysfunction in skeletal muscle from C57BL6/J mice. *FASEB J.* 2014,28:1072.1
 15. Li C-J, Li RW, Elsasser TH. MicroRNA (miRNA) expression is regulated by butyrate-induced epigenetic modulation of gene expression in bovine cells. *Genet Epigenetics.* 2010,3:23-32.
 16. McCabe LR, Irwin R, Schaefer L, Britton RA. Probiotic use decreases intestinal inflammation and increases bone density in healthy male but not female mice. *J. Cell Physiol.* 2013,228(8):1793-8.
 17. Chiang SS, Pan TM. Antiosteoporotic effects of Lactobacillus -fermented soy skim milk on bone mineral density and the microstructure of femoral bone in ovariectomized mice. *J. Agric. Food Chem.* 2011,59(14):7734-7742.
 18. Ohlsson C, Engdahl C, Fåk F, Andersson A, Windahl SH, Farman HH, Movérare-Skrtic S, Islander U, Sjögren K. Probiotics protect mice from ovariectomy-induced cortical bone loss. *PLoS One* 2014,9(3):e92368.
 19. Britton RA, Irwin R, Quach D, Schaefer L, Zhang J, Lee T, Parameswaran N, McCabe LR. Probiotic *L. reuteri* treatment prevents bone loss in a menopausal ovariectomized mouse model. *J. Cell. Physiol.* 2014,229(11):1822-1830.
 20. Sjögren K, Engdahl C, Henning P, Lerner UH, Tremaroli V, Lagerquist MK, Bäckhed F, Ohlsson C. The gut microbiota regulates bone mass in mice. *J Bone Miner. Res.* 2012,27(6):1357-67.
 21. Weaver CM. Diet, gut microbiome, and bone health. *Curr Osteoporos Rep.* 2015Apr;13(2):125-30
 22. Chen KL, Madak-Erdogan Z. Estrogen and Microbiota Crosstalk: Should We Pay Attention? *Trends Endocrinol. Metab.* 2016,27(11):752-755.
 23. Li JY, Chassaing B, Tyagi AM, Vaccaro C, Luo T, Adams J, Darby TM, Weitzmann MN, Mulle JG, Gewirtz AT, Jones RM, Pacifici R. Sex steroid deficiency-associated bone loss is microbiota dependent and prevented by probiotics. *J. Clin. Invest.* 2016,126(6):2049-63.

Corsi e Congressi di Interesse Riabilitativo



EMAC risponde alle continue sollecitazioni del mondo ospedaliero con la ricerca dei produttori qualitativamente migliori presenti a livello mondiale, in grado di offrire standard elevati e che condividano la nostra filosofia aziendale. **IL NOSTRO OBIETTIVO E' FORNIRE TECNOLOGIA VITALE.** Con i nostri dipendenti e collaboratori studiamo costantemente nuovi prodotti e strategie orientate al miglioramento della qualità di vita dei pazienti. Nel corso degli anni l'intensificarsi della ricerca scientifica in ambito neuroriabilitativo e il contemporaneo sviluppo della tecnologia robotica, hanno portato l'attuale realtà medico riabilitativa e fisioterapica a nuovi traguardi e aperto nuove possibilità di trattamento. Questo ha permesso lo sviluppo di strumentazioni dedicate al miglioramento della riabilitazione e della vita in pazienti con malattie neurologiche, esiti di ictus, traumi cranici, Sclerosi Multipla, Parkinson, post coma e lesioni midollari.



DISTRIBUTORE ESCLUSIVO PER L'ITALIA DI:

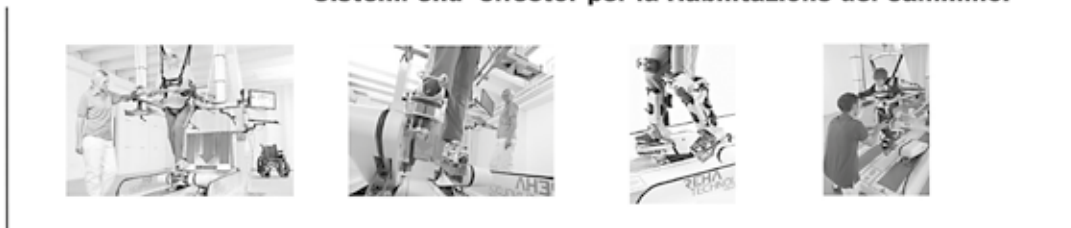
tyromotion

Soluzioni robotiche e sensorizzate valutative e riabilitative



REHA
TECHNOLOGY
FOR A BETTER LIFE

Sistemi end-effector per la riabilitazione del cammino.

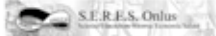











Eso scheletro riabilitativo, ridefinisce il training neuromuscolare



EMAC srl - Via del Commercio 25 - 16167 Genova (GE) - emac@emac.it

Elenco corsi e congressi

  <p>Seminari Monotematici di Aggiornamento in Medicina del Lavoro 2017 – Il serie</p> <p>OSIMO (AN) 20 ottobre 2017 10 novembre 2017 24 novembre 2017 15 dicembre 2017</p> <p>Osimo (AN) • 20 ottobre, 10 novembre, 24 novembre, 15 dicembre 2017</p> 	 <p>IX Congresso Regionale Pasquale Pace “Stroke: conoscere, prevenire, trattare”</p> <p>Treia (MC) • 1-2 novembre 2017</p> 
<p>ASUR Marche - UO Medicina Riabilitativa - AV 2 Jesi. Disfunzioni pelvi-perineali: tanti attori per un unico scenario</p> <p>Jesi (AN) • 8 novembre 2017</p> 	<p>Corso AFA (Attività Fisica Adattata) per operatori sanitari</p> <p>Ancona • 17 novembre 2017</p> 
 <p>Osimo • 23 novembre 2017</p>  	<p>46° Congresso Nazionale SIMFER (Società Italiana di medicina fisica e riabilitativa) MODELLI RIABILITATIVI NELLA VITA CHE SI PROLUNGA</p> <p>Ancona • 20-23 settembre 2018</p> 

con il contributo non condizionato di:



www.ottobock.it



www.emac.it



WWW.NERITEAM.IT

www.neriteam.it



Orthopedic
& Rehabilitation
Equipment

www.fgp.it



MUSEION
SEZIONE CONGRESSI

www.museion.it



ROPLUSTEN
ORTHOSERVICE
INTERNATIONAL PARTNER

www.roplusten.com



Medical Kira S.r.l.
Disfagia - Elettromedicali



www.molinarielettromedicali.com



www.abioten.it



www.amgen.it



www.chiesigroup.com



www.errekappa.it



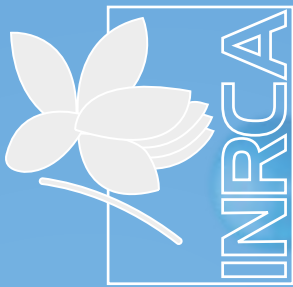
www.itapharma.it



www.spaspa.it

SIO.COM SRL





Istituto
di Ricovero
e Cura
a Carattere
Scientifico

HEALTH
AND SCIENCE
ON AGING



ISBN 978-88-6068-127-0



9 788860 681270

