



MENTI ATTIVE

La Ricerca in Riabilitazione nelle Marche



Atti del XII Corso Nazionale di Aggiornamento sulle Osteopatie Metaboliche
4° Corso di Aggiornamento. "Osteoporosi: dalla fisiopatologia al ruolo del fisiatra"

Ancona, 24-25-26 Settembre 2015

Atti del Congresso "Rheumatology in the Elderly"

Fermo, 25-26 Settembre 2015

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

Rivista di cultura scientifica ed
informazione sulla riabilitazione

Editor

Oriano Mercante

Responsabile Scientifico

Fabrizia Lattanzio

Direttore Responsabile

Tiziana Tregambe

Managing Editor

Cristina Gagliardi

Editorial board

Mariagrazia Altavilla

Antonio Aprile

Daniela Baruffa

Marianna Capecci

Anna Gaspari

Claudio Maria Maffei

Mario Neri

Demetrio Postacchini

Maurizio Ricci

Oswaldo Scarpino

Mario Villani

Editorial Staff

Marzio Marcellini

Lucia Montemurro

Comunicazioni con la redazione

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

Istruzioni per gli autori

www.seres-onlus.org

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

ISBN 978-88-6068-118-8

MENTI ATTIVE

La Ricerca in Riabilitazione nelle Marche

N.1 Settembre 2015





In collaborazione con:



Editoriale - Gianni Genga	pag.	1
Editoriale - Oriano Mercante	pag.	3
SESSIONE RIABILITAZIONE - ATTI DEL XII CORSO NAZIONALE DI AGGIORNAMENTO SULLE OSTEOPATIE METABOLICHE. 4° CORSO DI AGGIORNAMENTO. "OSTEOPOROSI: DALLA FISIOPATOLOGIA AL RUOLO DEL FISIATRA"	pag.	5
Editoriale Cristiano Maria Francucci, Patrizia Giacchetti, Oriano Mercante, Renata Caudarella	pag.	7
La perdita ossea nell'artrite reumatoide può essere prevenuta? Giovanni Minisola	"	9
Diabete mellito e farmaci per il trattamento dell'osteoporosi Stefano Gonnelli, Chiara Alessi, Carla Caffarelli	"	13
Iperparatiroismo e malattia ossea di Paget Roberta Cosso, Alberto Falchetti	"	17
Vitamina D e performance muscolare Carlo Cisari	"	25
Effetti dei progestinici sull'osso Stefano Lello, Anna Capozzi, Giovanni Scambia	"	29
Osteoporosi maschile Massimiliano Rocchietti March, Paolo Falaschi	"	31
Update sul trattamento a lungo termine con bisfosfonati Renata Caudarella, Elisabetta Rizzoli, Cristiano Maria Francucci	"	35
Patologie metaboliche dell'osso ed infezione da HIV Fabio Vescini	"	39
Algorithms to calculate the probability of fractures: benefits and limitations Cristiano Maria Francucci, Letizia Ceccoli, Renata Caudarella	"	47
Inibitori della Catepsina K: odanacatib Luigi Gennari, Daniela Merlotti, Ranuccio Nuti	"	51
Fratture femorali atipiche e osteonecrosi dei mascellari: ruolo del teriparatide Ombretta Di Munno	"	59
Gestione delle patologie osteoarticolari: le risposte ai quesiti clinici più frequenti Oriano Mercante	"	67
Management delle fratture di femore nella popolazione anziana Giulio Pioli, Chiara Bendini, Paolo Pignedoli, Claudio Tedeschi	"	81

Malattia ossea di Paget Daniela Merlotti	pag. 85
MRI assessment of vertebral fractures identified by conventional radiography in osteoporotic patients Daniele Diacinti, Renato Argirò, Beatrice Sacconi, Angelo Iannarelli, Carlo Catalano	“ 90
SESSIONE REUMATOLOGIA - ATTI DEL CONGRESSO “RHEUMATOLOGY IN THE ELDERLY”	pag. 97
Editoriale - Pietro Scendoni	“ 99
Valutazione clinica e ruolo degli esami di laboratorio Roberta Galeazzi, Pietro Scendoni	“ 101
Fragilità ossea e rischio fratturativo: lacunarità frattale dell'osso trabecolare nell'osteoporosi. Il Progetto FiORdiLOTO - Risultati preliminari Annamaria Zaia, Roberta Galeazzi, Antonio Manca, Rossi Roberto, Pietro Scendoni	“ 107
Prevenzione delle cadute in pazienti con fratture da osteoporosi: approccio riabilitativo Tiziana Nava	“ 117
Attività motoria e fisiopatologia dell'apparato osteoneuromuscolare Pietro Scendoni, Valerio Moretti, Valentina Di Donna	“ 123
Terapia farmacologia convenzionale delle artriti croniche in età senile Nazzarena Malavolta, Elisa Rossi	“ 125
Vitamina D e cadute Giovanni Arioli	“ 129
Condrocalsinosi: artrite prevalente degli over 65 Antonella Farina	“ 131
Chirurgia ortopedica del femore fragile: nuovi frontiere Rinaldo Giancola	“ 133
CORSI E CONGRESSI DI INTERESSE RIABILITATIVO	“ 135



È per me un grande piacere, appena due mesi dopo il mio insediamento alla guida dell'INRCA, presenziare a queste importanti occasioni di aggiornamento organizzate dai professionisti di due dei tre presidi marchigiani dell'Istituto.

Questi eventi testimoniano la vivacità scientifica e culturale dell'IRCCS INRCA che mi onoro di dirigere, e la qualità professionale dei suoi medici, che nei rispettivi territori di azione portano avanti tutte le iniziative assistenziali necessarie per gli anziani che sono i principali fruitori della nostra attività.

L'offerta diagnostica, terapeutica e di ricerca delle principali patologie dell'anziano, di cui le malattie reumatologiche e l'osteoporosi sono il paradigma, è un dovere per il nostro Istituto nei confronti degli assistiti.

In particolar modo la ricerca sull'osteoporosi, di cui il progetto FiordiLoto condotto dai dottori Scendoni e Zaia rappresenta un valido esempio, si affianca alla pratica clinica terapeutica portata avanti sia dal dott. Mercante e dai suoi collaboratori in Ancona, sia a Fermo a cura del dott. Scendoni.

Anche la rivista *Menti Attive*, agile strumento di diffusione delle nostre iniziative di aggiornamento, rappresenta un fiore all'occhiello dell'Istituto, sia per la qualità dei suoi articoli sia per la diffusione in tutte le strutture sanitarie marchigiane interessate alle materie che tratta.

Non mi resterebbe altro che augurare a tutti un buon lavoro e assicurare che questa Direzione supporterà ora e in futuro tutti i professionisti dell'Istituto che intendono perseguire in maniera visibile gli scopi istituzionali dell'IRCCS INRCA.

Voglio però cogliere questa, come qualunque altra occasione, per ricordare quei principi che ispirano gli orientamenti e le scelte di questa Direzione per quanto riguarda l'approccio ai problemi clinico-organizzativi dell'area geriatrica. Il primo principio riguarda l'esigenza di descrivere la propria pratica professionale in modo da poterla comunicare attraverso le forme che abbiamo posto alla base del nostro Sistema Gestione Qualità (scrivere quel che si fa e fare quel che si scrive). Il secondo principio riguarda l'assoluta esigenza di fondare la pratica assistenziale sui dati della medicina (e non solo di quella) basata sull'evidenza in modo da garantire costantemente interventi appropriati, indipendentemente da quanto previsto nel nuovo Decreto sui Livelli Essenziali di Assistenza. Il terzo principio è quello di valorizzare sempre l'integrazione interprofessionale ed interdisciplinare avendo come modello costante la costruzione, magari per pezzi, di percorsi diagnostici, terapeutici ed assistenziali che altro non sono che un modo di rendere fluido, perché accompagnato, il percorso del paziente.

Da ultimo, ma non per ultimo, il principio del rispetto della dignità della persona come valore costante da praticare e non solo da nominare. Può sembrare un richiamo rituale, e come tale inutile. Proviamo però a immaginare, anzi a vivere il percorso di un paziente dentro le nostre strutture. Probabilmente ci renderemmo conto subito di quanto questo richiamo valga la pena di essere continuamente tenuto presente e tradotto in comportamenti individuali e in risposte organizzative diverse rispetto a quelle abituali.

Ogni iniziativa INRCA di questo deve dare testimonianza e credo che quelle a cui si riferisce il presente numero di *Menti Attive* rispondano a questi principi che sono il nostro principio guida.

Il Direttore Generale INRCA
Dott. Gianni Genga





Questo primo numero 2015 della rivista Menti Attive conferma ancora una volta la bontà dell'intuizione di creare questa rivista di servizio per le iniziative di aggiornamento e di ricerca dell'INRCA: uno strumento agile, autogestito, a diffusione regionale, che permetta di far conoscere le molteplici iniziative dell'Istituto.

Anche questo numero, come l'ultimo del 2014, riporta gli atti di due congressi: il XII Corso Nazionale di Aggiornamento sulle Osteopatie Metaboliche - 4° Corso di Aggiornamento OSTEOPOROSI: DALLA FISIOPATOLOGIA AL RUOLO DEL FISIATRA di Osimo (24-25-26 settembre) e RHEUMATOLOGY ON THE ELDERLY PATIENT di Fermo (25-26 settembre) e sarà distribuito ai partecipanti di entrambi i congressi ed inviato alle strutture riabilitative marchigiane. La contemporaneità di due congressi di argomenti complementari in ambiti territoriali diversi, testimonia la grande vivacità culturale dell'INRCA e dei suoi professionisti: il congresso di Osimo, arrivato alla XII edizione, è oramai un appuntamento consolidato sulle Osteopatie Metaboliche, di cui l'osteoporosi è la più importante espressione; il secondo che tratta in maniera più ampia le sindromi reumatologiche nell'anziano, oltre all'osteoporosi con gli interessanti risultati dello studio FiordiLoto, pone anche l'attenzione su artrite e artrosi, altre due importantissime tematiche.

Non sembri superfluo il ringraziamento a tutti gli autori ed ai collaboratori della rivista: senza di essi nulla potrebbe essere portato avanti.

Un saluto particolare al nuovo Direttore dell'Istituto, dott. Gianni Genga a cui facciamo i migliori auguri di buon lavoro.

Un caro saluto a tutti.

Editor

Dott. Oriano Mercante MD



Sessione Riabilitazione

Atti del XII Corso Nazionale di Aggiornamento
sulle Osteopatie Metaboliche.

4° Corso di Aggiornamento: “Osteoporosi:
dalla fisiopatologia al ruolo del fisiatra”





L'osteoporosi rappresenta una tra le principali malattie dello scheletro nel settore della salute pubblica, perché responsabile di grave disabilità funzionale e, quindi, di un forte impatto sullo stato di salute della popolazione. Negli ultimi anni l'osteoporosi è stata oggetto di un'attenta analisi di politica sanitaria e sociale perché la sua frequenza e le gravi complicanze ad essa associate, presentano un aumento senza precedenti, dovuto principalmente al progressivo invecchiamento della popolazione italiana. L'aumento dell'età è una delle cause principali di perdita di massa ossea in entrambi i sessi, anche se ha un inizio più precoce nella donna. In Italia la percentuale di ultrasessantacinquenni è maggiore del 18% e quella degli ultraottantacinquenni è di circa il 4% con un aumento nei prossimi 40 anni che porterà queste percentuali rispettivamente al 25% ed all'8%. Aumenterà, quindi, la percentuale di soggetti a rischio di fratture osteoporotiche e di disabilità ad esse conseguenti. I dati epidemiologici italiani derivano dallo studio ESOPPO che ha dimostrato che il 23% delle donne con più di 40 anni e il 14% degli uomini di età maggiore ai 60 anni è affetto da osteoporosi. In conformità a questi dati, si valuta che in Italia più di 3,5 milioni di donne e circa 1 milione di uomini siano affetti da osteoporosi. La prevalenza di osteoporosi in Italia è quindi sovrapponibile a quella osservata nelle popolazioni del Nord America e in diversi paesi europei. Le donne hanno un rischio maggiore di circa 4 volte rispetto agli uomini di sviluppare un'osteoporosi e le conseguenti complicanze fratturative: una donna su due e un uomo su otto, di età superiore ai 50 anni presenterà una frattura da fragilità nel restante periodo di vita.

L'incidenza della frattura di femore aumenta esponenzialmente dai 65 anni in poi, raggiungendo oltre 400 casi su 10000 nelle donne ultraottantacinquenni. Si calcola che nei paesi occidentali la mortalità annua delle fratture di femore abbia superato quella del tumore gastrico e pancreatico; il rischio di presentare nel corso della vita una frattura di femore è maggiore, per le donne, del rischio complessivo di tumore mammario, endometriale e ovarico, e per gli uomini, è maggiore del rischio di tumore della prostata. I costi sociali di una frattura di femore sono rilevanti, basti pensare ai soli costi diretti legati al ricovero ospedaliero. Si stima che il Servizio Sanitario Nazionale abbia dovuto affrontare una spesa superiore al miliardo di Euro già nel 2002, in gran parte legata ai costi diretti di ospedalizzazione. Ma non devono essere sottovalutate neanche le fratture vertebrali; si stima che in Italia circa 1 milione di donne abbia almeno una frattura vertebrale; queste pazienti rappresentano un gruppo particolarmente vulnerabile perché una pregressa frattura vertebrale si associa ad un aumento del rischio di recidiva di 3-5 volte, specie nel primo anno dopo l'evento fratturativo, e ad un rischio doppio di frattura del femore.

L'obiettivo di questo corso è quello di fornire ai partecipanti le informazioni essenziali e fondamentali per poter affrontare in modo corretto i principali problemi concernenti la risoluzione di problemi diagnostici e terapeutici. Questo percorso si realizza, in una prima fase, con un inquadramento su temi di particolare attualità inerenti la relazione tra malattia ossea di Paget ed iperparatiroidismo, il ruolo degli osteoclasti nel controllo dell'attività osteoblastica, degli adipociti nel controllo del rimodellamento osseo e del TSH e dell'FSH nella regolazione della massa ossea. Successivamente, vi saranno due sessioni dedicate ad inquadrare l'osteopatia diabetica ed alcuni aspetti particolari in tema di vitamina D con una particolare attenzione sul ruolo della vitamin D signaling negli osteociti e nella performance muscolare.

Il secondo giorno per favorire il massimo di interattività, per stimolare il confronto scientifico, per rendere chiari e funzionali i percorsi diagnostico-terapeutici il gruppo dei partecipanti sarà suddiviso in quattro sottogruppi. Ogni sottogruppo si confronterà con quattro tutors su aspetti clinici preordinati della durata di 45 minuti ognuno (casi clinici). Ciascun sottogruppo, inoltre, discuterà in sessioni di 45' con altri tre tutors su temi di particolare attualità nel management del paziente con osteopatia metabolica: chi e come trattare con supplementi di calcio, diagnosi strumentale delle osteopatie metaboliche e trattamento fisiatrico e farmacologico del dolore. In particolare, nell'ambito di queste sessioni a piccoli gruppi sarà affrontato il tema della diagnostica strumentale dell'osteoporosi focalizzando l'attenzione sul ruolo di tecnologie della radiologia tradizionale, della QCT e della risonanza magnetica nella diagnosi differenziale di frattura.

Il Corso terminerà con una messa a fuoco su aspetti terapeutici abbastanza controversi nella pratica clinica inerenti: la prevenzione perdita ossea nell'artrite reumatoide, il trattamento a lungo termine con bifosfonati, le differenze degli effetti del denosumab vs bisfosfonati sui compartimenti ossei corticali e trabecolari, lo spazio del clodronato nel trattamento farmacologico delle osteopatie metaboliche, il ruolo della teriparatide nel trattamento dell'ONJ e delle fratture atipiche, le novità relative agli inibitori della catepsina K, il management delle fratture di femore nella popolazione anziana e la gestione delle patologie osteoarticolari. Vi sarà, inoltre, una relazione con discussione sugli algoritmi per l'identificazione del rischio di frattura

Per concludere, gli organizzatori si augurano che al termine di quest'appuntamento i partecipanti abbiano una visione integrata della gestione del paziente osteoporotico che nella pratica clinica è resa ancor più difficile dalla contemporanea presenza di altre comorbilità. Vedere in ambulatorio pazienti che presentano contemporaneamente all'osteoporosi altre malattie (es. aterosclerosi, malattie cardiovascolari, diabete mellito) rappresenta un'evenienza molto comune e rende più difficile il loro trattamento per il numero di farmaci che devono assumere. A volte questi farmaci possono aggravare l'osteoporosi come accade, ad esempio, nel caso di terapie croniche con corticosteroidi, anticoagulanti, anticonvulsivanti, diuretici dell'ansa, etc. Questa è la grande differenza tra quanto descritto nei trials clinici e quanto si osserva nella pratica quotidiana. La molteplicità delle patologie dei pazienti ambulatoriali pone una serie di quesiti pratici relativi alla scelta del farmaco, all'individuazione dei test laboratoristici e strumentali da usare nel follow-up, per valutare la risposta del paziente alla terapia prescritta per l'osteoporosi. Ancora, i quesiti che il medico dovrà prendere in considerazione sono: quali sono gli effetti collaterali dei farmaci di più comune impiego come i bisfosfonati? Quali sono i loro meccanismi di azione e quali interferenze possono avere con altri farmaci? Per quanto tempo dovrà durare il trattamento? E' possibile prevedere una loro associazione ai farmaci anabolizzanti quali teriparatide e paratormone? E' possibile prevedere un trattamento ciclico dell'osteoporosi? In ambito preventivo, quali sono i mezzi per individuare i soggetti a rischio per indirizzarli verso uno screening diagnostico mirato? Qual'è il contributo reale della densitometria nella diagnostica dell'osteoporosi? Il corso si pone come obiettivo di affrontare e dare una risposta in termini pratici a questi rilevanti problemi.

Cristiano Maria Francucci

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

Oriano Mercante

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

Patrizia Giacchetti

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)

La perdita ossea nell'artrite reumatoide può essere prevenuta?

Giovanni Minisola

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

Riassunto. Il carattere multisistemico dell'Artrite Reumatoide (AR) è alla base delle numerose manifestazioni extra-articolari; tra queste risultano particolarmente frequenti e interessanti quelle a carico dell'osso. La perdita ossea si manifesta sotto forma di Osteoporosi (OP) generalizzata, di OP iuxta-articolare e di erosioni. Numerosi sono i determinanti della compromissione ossea sistemica e locale in corso di AR: in particolare, agenti terapeutici, ipervascolarizzazione, ipomobilità e liberazione di mediatori quali RANKL, TNF α , IL-1 e IL-6. Tali citochine costituiscono, pertanto, bersagli terapeutici di riferimento. Numerosi e importanti contributi dimostrano gli effetti favorevoli sulla perdita ossea tipica dell'AR svolti dai farmaci biotecnologici che agiscono sui B linfociti o che inibiscono l'attività di RANKL, TNF α , IL-1 e IL-6. Quanto alla possibilità che i DMARDs tradizionali svolgano un'azione protettiva sull'osso, i dati della letteratura sono scarsi. L'azione di contrasto della perdita ossea in corso di AR può essere svolta anche dai bisfosfonati. Risultati favorevoli sono stati segnalati anche a seguito di impiego di teriparatide.

Parole chiave: artrite reumatoide, osteoporosi, erosione, citochina, perdita ossea

Abstract. Rheumatoid Arthritis (RA) is a multisystemic disease associated to many extra-articular manifestations; among these bone involvement is particularly frequent and interesting. Bone loss occurs as generalized Osteoporosis (OP), iuxta-articular OP and erosions. Many determinants contribute to systemic and local bone loss in RA; particularly, therapeutic agents, hypervascularization, hypomobility and release of cytokines such as RANKL, TNF α , IL-1 and IL-6. These cytokines are, therefore, optimal therapeutic targets. Many important contributions demonstrate favourable effects on bone loss associated to RA by using biological drugs that target B lymphocytes or that inhibit the activity of RANKL, α , IL-1 and IL-6. As for the possibility that traditional DMARDs play a protective role on bone, literature data are few and not convincing. Favourable results against LA bone loss in patients with RA have been reported with bisphosphonates and teriparatide.

Keywords: rheumatoid arthritis, osteoporosis, erosion, cytokine, bone loss

Gli obiettivi principali della terapia dell'Artrite Reumatoide (AR) sono il controllo dell'infiammazione e la protezione della struttura osteoarticolare. Il danno strutturale a carico della componente ossea delle articolazioni interessate, pur essendo condizionato dalla infiammazione tipica della malattia, riconosce meccanismi propri di natura immunologica^[1].

Poiché il coinvolgimento osseo e le lesioni strutturali conseguenti sono alla base della disabilità reumatoide, ne deriva che un importante criterio di valutazione dell'efficacia dei farmaci impiegati nell'AR è quello di verificare la capacità delle molecole impiegate di intervenire sui fenomeni osteodistruttivi della malattia.

La flogosi cronica dell'AR a partenza dalla

membrana sinoviale è promossa da citochine infiammatorie (TNF α , IL-1, IL-6,...) e causa un danno rilevante dell'osso adiacente direttamente proporzionale alla durata del processo infiammatorio, alla sua entità e ai parametri biochimici correlati^[2,3].

L'attacco all'osso in corso di AR si manifesta classicamente sotto forma di Osteoporosi (OP) generalizzata, di OP iuxta-articolare e di erosione. L'infiammazione sistemica determina OP generalizzata e aumento del rischio di frattura, mentre l'OP iuxta-articolare e le erosioni compromettono la funzionalità articolare.

Le erosioni ossee riflettono il potenziale distruttivo locale della malattia e dipendono dalla formazione di osteoclasti nella membrana

sinoviale infiammata. In tale sede si verifica un afflusso di monociti che si differenziano in cellule osteoclastiche in risposta a segnali mediati da RANKL e M-CSF.

Il riassorbimento osseo localizzato così determinatosi tende ad accrescersi interessando sempre più estesamente l'osso subcondrale corrispondente e raggiungendo la cavità midollare ove determina una condizione infiammatoria caratterizzata dalla presenza di linfociti B maturi^[4].

La possibilità di riparare la cavità ossea erosa è compromessa dall'inadeguata formazione di osteoblasti. A livello molecolare, la mancata risposta osteoformativa è legata all'induzione di DKK-1, un regolatore negativo dell'attività osteoblastica iperespresso nella membrana sinoviale infiammata^[5].

I Glucocorticoidi (GC) e i "Disease-Modifying AntiRheumatic Drugs" (DMARDs) tradizionali sono largamente impiegati per il trattamento dell'AR, sia in monoterapia sia in associazione ai farmaci biologici.

I GC, pur inibendo l'attività osteoblastica e l'osteof ormazione, hanno un effetto protettivo sul danno osseo strutturale in ragione della loro potente attività anti-infiammatoria^[6]. Lo studio COBRA (COmbinatietherapie Bij Reumatoide Artritis) ha dimostrato che dosi medio-alte di GC impiegate precocemente per periodi ben definiti determinano un pronto controllo dell'attività infiammatoria e del danno osseo strutturale^[7].

Tra i DMARDs tradizionali, il Methotrexate (MTX) è il farmaco di riferimento, associato o meno ad altri DMARDs o ad agenti biologici. La sua attività protettiva sul danno strutturale osseo non è chiaramente definita e sembra essere correlata a più meccanismi o ad altri. Attualmente la combinazione di MTX e farmaco biologico è considerata una delle più efficaci modalità di trattamento dell'AR, in grado di controllare l'infiammazione e la distruzione osteoarticolare più di quanto facciano i due agenti se impiegati in monoterapia. Ciò induce a ritenere che il MTX possa supportare, attraverso un effetto specifico addizionale, l'effetto protettivo della struttura ossea svolto dai farmaci biologici, agendo sinergisticamente sul blocco citochinico ovvero ottimizzando la farmacocinetica e la farmacodinamica del biologico al quale è associato.

Il blocco di IL-1, anche se utile per bloccare l'osteoclastogenesi RANKL-mediata dell'AR, si è rivelato poco praticabile nella pratica clinica a causa della scarsa tollerabilità di anakinra, l'unico biologico contro IL-1 approvato per il

trattamento della malattia.

L'inibizione di IL-1 nell'AR ha dimostrato di svolgere un ruolo osteoprotettivo, anche se le sue caratteristiche sono meno precisate di quanto non lo siano a seguito dell'inibizione del TNF α , in ragione del ridotto numero di studi clinici. Ciò nonostante, il blocco di IL-1 si è rivelato efficace sulle erosioni facendo ritenere che IL-1 svolga uno specifico effetto osteolesivo e che la sua inibizione possa risultare vantaggiosa per contrastare il danno osseo tipico dell'AR^[8,9]. Poiché il TNF α è un importante determinante del danno osseo strutturale dell'AR, l'impiego dei farmaci in grado di bloccare tale citochina rappresenta una strategia efficace per proteggere la struttura ossea e per arrestarne il danno. Il TNF è, infatti, un potente induttore della formazione osteoclastica e rappresenta, quindi, un importante legame molecolare tra infiammazione e lesione ossea.

Il TNF α danneggia la struttura scheletrica in più modi: favorendo l'espressione di RANKL, legandosi direttamente al suo recettore di tipo I sulla superficie dei precursori osteoclastici, favorendo la concentrazione locale di elementi cellulari precursori degli osteoclasti, compromettendo la funzione anti-osteoclastogenica delle cellule T-reg, promuovendo la formazione di DKK-1. I molteplici effetti svolti dal TNF α sulla formazione e sull'attività degli osteoclasti spiegano come il suo blocco farmacologico sia in grado di inibire considerevolmente la formazione e lo sviluppo di erosioni ossee.

I farmaci oggi disponibili per neutralizzare il TNF α sono adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab e infliximab (del quale sono disponibili anche due biosimilari). Per tutti i farmaci citati esistono prove di efficacia anti-infiammatoria e osteoprotettiva nell'AR^[10-14].

Il blocco del segnale costimolatorio viene attuato dal farmaco biologico abatacept, una proteina di fusione della porzione immunoglobulinica Fc con CTLA-4 ricombinante. Abatacept, inibendo il legame tra CD28 e CD80/86, blocca l'attivazione delle cellule T alla quale conseguono la flogosi e il danno osseo associati all'AR. Il blocco della costimolazione si è dimostrato strumento utile a svolgere un effetto protettivo sull'osso con un meccanismo RANKL-dipendente e con uno RANKL-indipendente verosimilmente mediato dalle cellule T-reg la cui attività è regolata da CTLA-4.^[15,16]

IL-6 è un potente induttore della PCR, un fattore di rischio indipendente per perdita ossea, eventi fratturativi e danno strutturale in corso di AR.

Tocilizumab, un biologico inibitore recettoriale di IL-6, neutralizza i numerosi effetti deleteri di IL-6, tra i quali quelli ossei^[17].

Tocilizumab, abbassando rapidamente e significativamente i livelli di PCR, svolge conseguentemente un effetto favorevole sull'osso. Inoltre, poiché IL-6 esercita attività osteoclastogenica stimolando la formazione di RANKL e favorendo la differenziazione delle cellule Th17, il blocco della citochina risulta utile per preservare l'osso dal danno osseo strutturale dell'AR^[18]. Inoltre, poiché recettori per IL-6 sono presenti sulla superficie dei monociti, è verosimile che la loro differenziazione in osteoclasti possa essere ostacolata dall'inibizione farmacologica di IL-6^[19]. La deplezione delle cellule B con rituximab, un biologico anti-CD20, è una strategia terapeutica per l'AR dimostratasi efficace. Nell'AR, rituximab, oltre ad attività anti-infiammatoria, svolge un'attività favorevole sul danno osteostrutturale; non è stato tuttavia ben chiaro se gli effetti favorevoli sull'osso dipendano da una specifica attività collegata alla deplezione delle cellule B o se siano una conseguenza dell'attività anti-infiammatoria. Appare peraltro probabile che il legame tra deplezione delle cellule B e protezione della struttura ossea sia da collegare all'azione osteoclastogenica di tali cellule e alla loro capacità di esprimere RANKL, oltre all'inibizione osteoblastogenica secondaria a iperespressione di DKK-1^[20].

Va segnalato, peraltro, che aggregati di cellule B CD20 sono stati evidenziati nel midollo osseo iuxta-articolare di soggetti con AR in associazione a fenomeni di neoformazione ossea endostale. Non è ancora chiara l'interpretazione di tale rilievo, né è chiaro se rituximab interferisca con la risposta ossea endostale^[21].

Denosumab, l'unico farmaco biologico oggi disponibile per il trattamento dell'OP, è un anticorpo monoclonale anti-RANKL totalmente umanizzato. L'efficacia di denosumab sul danno osseo da AR è stata valutata in uno studio di fase II multicentrico randomizzato in doppio cieco controllato da placebo, disegnato per verificare gli effetti del farmaco sul danno strutturale in pazienti con AR trattati con MTX^[22]. Lo studio ha dimostrato che l'aggiunta al MTX di denosumab somministrato ogni 6 mesi in due differenti dosi (60 e 180 mg) inibisce significativamente il danno strutturale dell'AR. L'effetto era più rapido e marcato con il dosaggio maggiore.

Tra i farmaci classicamente impiegati per il trattamento dell'OP postmenopausale,

teriparatide e bisfosfonati hanno fornito prove di efficacia anche nell'OP in corso di AR. In uno studio della durata di 18 mesi è stato dimostrato che la risposta a teriparatide nei soggetti con AR è ancora più favorevole rispetto a quella rilevata in donne con OP postmenopausale^[23]. Quanto ai bisfosfonati, il loro impiego è stato ipotizzato e la loro efficacia dimostrata per il trattamento della perdita ossea, sistemica o localizzata, associata all'AR^[24].

Il progresso scientifico ha consentito di identificare sempre più precisamente i meccanismi molecolari e cellulari alla base del danno osseo caratteristico dell'AR, il cui trattamento, per essere efficace, deve svolgere non solo attività anti-infiammatoria ma anche osteoprotettiva. Le moderne risorse terapeutiche, neutralizzando in modo selettivo i mediatori coinvolti, permettono di contrastare e contenere il danno osseo, sia esso generalizzato, iuxta-articolare o erosivo.

Rimane dibattuta la questione se la deplezione delle cellule B o il blocco di IL-1, IL-6, TNF α e della costimolazione possano promuovere la riparazione parziale o totale del danno strutturale in corrispondenza dell'erosione. Da un punto di vista fisiopatologico si tratta di un evento possibile giacché è ipotizzabile che a seguito dell'inibizione di citochine osteolesive possa ristabilirsi l'omeostasi ossea e possano crearsi le condizioni per il blocco dell'attività osteoclastogenica e per la facilitazione di quella osteoformatrice. Evidenze recenti, sia pur limitate e non derivate da ampi studi clinici randomizzati e controllati, avallano tale ipotesi^[25-27].

BIBLIOGRAFIA

1. Schett G. Osteoimmunology in rheumatic diseases, *Arthritis Res. Ther.* 2009, 11:210
2. Viser H., Cessie S., Vos K., Breedveld F.C., Hazes J.M. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis, *Arthritis Rheum.* 2002, 46:357-65
3. Van Gaalen F.A., Linn-Rasker S.P., van Venrooij W.J., et al. Autoantibodies to cyclic citrullinated peptides predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis: a prospective cohort study, *Arthritis Rheum.* 2004, 50:709-15
4. Jimenez-Boj E., Redlich K., Turk B., et al. Interaction between synovial inflammatory tissue and bone marrow in rheumatoid arthritis, *J. Immunol.* 2005, 175:2579-88
5. Diarra D., Stolina M., Polzer K., et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling, *Nat. Med.* 2007, 13:156-63
6. Kirwan J.R., Bijlsma J.W., Boers M., Shea B.J. Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis, *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007, 1:CD006356

7. Boers M., Verhoeven A.C., Markusse H.M., et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulphasalazine with sulphasalazine alone in early rheumatoid arthritis, *Lancet* 1997, 350:309-18
8. Jiang Y., Genant H.K., Watt I., et al. A multicenter, double-blind, dose-ranging, randomized, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis: radiologic progression and correlation of Genant and Larsen scores, *Arthritis Rheum.* 2000, 43:1001-9
9. Wei S., Kitaura H., Zhou P., Ross F.P., Teitelbaum S.L. IL-1 mediates TNF-induced osteoclastogenesis, *J. Clin. Invest.* 2005, 115:282-90
10. Li H., Liu R., Chi S., Lu Z., Yang L. Adalimumab arrests bone loss in the spine and hip of active rheumatoid arthritis patients with osteopenia, *Clin. Exp. Rheumatol.* 2015, 33:134-5.
11. Østergaard M., Jacobsson L.T., Schaufelberger C., et al. MRI assessment of early response to certolizumab pegol in rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase IIIb study applying MRI at weeks 0, 1, 2, 4, 8 and 16, *Ann. Rheum. Dis.* 2015, 74:1156-63
12. Lisbona M., Maymó J., Solano A., et al. Association of bone edema with the progression of bone erosions quantified by hand magnetic resonance imaging in patients with rheumatoid arthritis in remission, *Scand. J. Rheumatol.* 2013, 42:437-44
13. Østergaard M., Emery P., Conaghan P.G., et al. Significant improvement in synovitis, osteitis, and bone erosion following golimumab and methotrexate combination therapy as compared with methotrexate alone: a magnetic resonance imaging study of 318 methotrexate-naïve rheumatoid arthritis patients, *Arthritis Rheum.* 2011, 63:3712-22
14. Korczowska I., Lacki J.K., Hrycaj P. Influence of infliximab on cytokines network and markers of bone remodeling in rheumatoid arthritis patients, *Yonsei Med. J.* 2013, 54:183-8
15. Axmann R., Herman S., Zaiss M., et al. CTLA-4 directly inhibits osteoclast formation, *Ann. Rheum. Dis.* 2008, 67:1603-9
16. Zaiss M.M., Axmann R., Zwerina J., et al. Treg cells suppress osteoclast formation: a new link between the immune system and bone, *Arthritis Rheum.* 2007, 56:4104-12
17. Briot K., Rouanet S., Schaeffer T., et al. The effect of tocilizumab on bone mineral density, serum levels of Dickkopf-1 and bone remodeling markers in patients with rheumatoid arthritis, *Joint Bone Spine*, 2015, 82:109-15
18. Sato K., Suematsu A., Okamoto K., et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction, *J. Exp. Med.* 2006, 203:2673-82
19. Axmann R., Böhm C., Krönke G., Zwerina J., Smolen J., Schett G. Inhibition of interleukin-6 receptor directly blocks osteoclast formation in vitro and in vivo, *Arthritis Rheum.* 2009, 60:2747-56.
20. Tian E., Zhan F., Walker R., et al. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma, *N. Engl. J. Med.* 2003, 349:2483-94
21. Hayer S., Polzer K., Brandl A., et al. B-cell infiltrates induce endosteal bone formation in inflammatory arthritis, *J. Bone Min. Res.* 2008, 23:1650-60
22. Cohen S.B., Dore R.K., Lane N.E., 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, 58:1299-309
23. Ebina K., Hashimoto J., Shi K., Kashii M., Hirao M., Yoshikawa H. Comparison of the effect of 18-month daily teriparatide administration on patients with rheumatoid arthritis and postmenopausal osteoporosis patients, *Osteoporos. Int.* 2014, 25:2755-65
24. Le Goff B., Berthelot J.M., Maugars Y., Romas E. Alternative use of bisphosphonate therapy for rheumatic disease, *Curr. Pharm. Des.* 2010, 16:3045-52
25. Tozawa Y., Fujita S., Abe S., Kitamura K., Kobayashi I. Radiological improvement by tocilizumab in polyarticular juvenile idiopathic arthritis, *Pediatr. Int.* 2015, 57:307-10
26. Remy A., Combe B. Repair of radiographic hip joint in juvenile rheumatoid arthritis patients treated with etanercept plus methotrexate, *Joint Bone Spine* 2014, 81:447-9
27. Ros-Expósito S., Ruiz-Martín J.M., Sanz-Frutos P., De La Fuente De Dios D. Bone erosion repair with adalimumab in rheumatoid arthritis, *Clin. Rheumatol.* 2010, 29:1339-40.

Diabete mellito e farmaci per il trattamento dell'osteoporosi

Stefano Gonnelli, Chiara Alessi, Carla Caffarelli

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

Riassunto. Sebbene il diabete mellito (DM) e l'osteoporosi siano tradizionalmente considerate come due patologie separate e, per molti versi, antitetiche, i dati epidemiologici più recenti hanno chiarito che le fratture da fragilità vanno incluse fra le complicanze del DM. Nel DM la fragilità ossea non può essere spiegata solo dalla riduzione del BMD e trova una giustificazione nel peggioramento della "qualità" dell'osso. Infatti, il DM di per se stesso è associato ad un aumento del rischio sia di fratture osteoporotiche maggiori che femorali indipendentemente dal BMD e dai livelli di rischio calcolati col FRAX. Anche se il cambiamento dello stile di vita (attività fisica, prevenzione delle cadute), il mantenimento dei livelli di emoglobina glicata nel range consigliato (HbA1c <6.5%) e la prevenzione e trattamento delle complicanze possono avere un ruolo importante nel ridurre il rischio di frattura, in molti casi si rende necessaria la supplementazione con calcio/vitamina D e l'impiego dei farmaci. I farmaci anticatabolici (Bisfosfonati, Denosumab, Raloxifene) hanno dimostrato di essere ugualmente efficaci nei pazienti con o senza DM sia per quanto riguarda la riduzione del turnover osseo che l'incremento del BMD. Poiché la ridotta formazione ossea è uno dei determinanti della fragilità ossea nel DM, le terapie osteoanaboliche rappresentano una importante opzione per i pazienti diabetici con osteoporosi severa e/o fratture multiple.

Parole chiave: diabete mellito, fratture da fragilità, vitamina d, teriparatide, farmaci anticatabolici

Abstract. Patients with diabetes mellitus (DM) are at greater risk of fractures mostly due to not only extraskeletal factors, such as propensity to falls, but also to bone quality alteration, which reduces bone strength. Although there are conflicting data in literature, adequate glycemic control with hypoglycemic treatment may be an important element in preventing bone tissue alterations in both type 1 and type 2 DM. Diabetes status is predictive of future hip and major osteoporosis fractures independently of BMD and FRAX probability. Systematic screening for complications and fall prevention efforts, along with calcium and vitamin D repletion and adequate physical activity represent the mainstay of fracture prevention in DM patients. All anticatabolic drugs (raloxifene, bisphosphonates, denosumab) seem to be effective in DM patients. On the basis of pathophysiological evidence that suggests low bone formation in DM patients, osteoanabolic therapies such as teriparatide might represent an important therapeutic option for DM patients with severe osteoporosis and/or multiple fractures. The search for better methods for the identification of fragility fracture risk in the growing population of adult and elderly subjects with DM might be considered a clinical priority which could improve the prevention of fracture in DM patients.

Keywords: diabetes mellitus, fragility fractures, vitamin d/calcium supplements, teriparatide, anticatabolic drugs

INTRODUZIONE

Sebbene il diabete mellito (DM) e l'osteoporosi siano tradizionalmente considerate come due patologie separate e, per molti versi, antitetiche, i dati epidemiologici più recenti hanno chiarito che le fratture da fragilità dovute a ridotta resistenza ossea vanno incluse fra le complicanze del DM.^[1,2] L'aumentato rischio di fratture riguarda sia il DM di tipo 1 in cui i valori del contenuto minerale osseo (BMD) sono normalmente ridotti, che il DM di tipo 2 nel

quale i valori di BMD sono normali o, più spesso, aumentati^[3]. Pertanto nel DM di tipo 2 l'aumentata fragilità ossea può essere spiegata solo in piccola parte dalla riduzione del BMD e trova una giustificazione nel peggioramento della "qualità" dell'osso e nella maggiore tendenza alle cadute. Nei pazienti con DM le alterazioni della "qualità" ossea sono dovute sia alla malattia di per se stessa che all'impiego di alcuni farmaci antidiabetici quali i glitazonici. Le più comuni cause di ridotta resistenza ossea

nei pazienti affetti da DM sono riportate nella Tabella 1. Anche se il cambiamento dello stile di vita (attività fisica, prevenzione delle cadute, etc), il mantenimento dell'emoglobina glicata nel range consigliato (HbA1c <6.5%) e la prevenzione e trattamento delle complicanze possono avere un ruolo importante nel ridurre il rischio di frattura, in molti casi si rende necessaria la supplementazione con calcio/vitamina D e l'impiego dei farmaci specifici.

Tab.1 Fattori di rischio per fratture legati al diabete

Diagnosi di T1DM
 Terapia insulinica intensiva nel T2DM
 Nefropatia diabetica
 Neuropatia diabetica
 Tiazolidinedioni nelle donne in PM con T2DM
 Durata del diabete > 10 anni
 Alti livelli di pentosidina
 Ricorrenti ipoglicemie

T1DM Diabete Mellito tipo 1; T2DM Diabete Mellito tipo 2; PM PostMenopausa

SUPPLEMENTAZIONE DI CALCIO E VITAMINA D

La dose giornaliera di calcio dovrebbe essere assunta interamente attraverso l'alimentazione, mentre la supplementazione dovrebbe essere riservata ai pazienti che hanno un apporto alimentare inadeguato. Infatti recenti studi hanno riportato che la supplementazione di calcio ad alte dosi può incrementare il deposito di calcio a livello delle placche aterosclerotiche e può rappresentare un fattore di rischio per l'infarto miocardico e per altre patologie cardiovascolari^[4].

Il deficit di vitamina D è comune nei pazienti anziani e si pensa possa contribuire alla perdita della massa ossea attraverso la stimolazione alla secrezione del PTH con conseguente riassorbimento osseo. La supplementazione di Vitamina D dovrebbe portare i livelli di 25(OH) D a 75 nmol/L (30ng/ml): questo infatti è il limite al di sopra del quale non c'è un aumento dei livelli di PTH e quindi non c'è un'attivazione del riassorbimento osseo^[5].

La supplementazione di vitamina D (800-2000 UI al giorno) è consigliata nei soggetti che non riescono a raggiungere livelli sierici di 30 ng/ml con la dieta e/o l'esposizione al sole. I pazienti obesi con DM2 necessitano di dosi di vitamina D superiori (≥ 3000 UI/die) a causa dell'aumentato volume di distribuzione e dell'accumulo della vitamina D nel tessuto adiposo. Per favorire l'aderenza alla terapia rispetto alla posologia giornaliera, che potrebbe non essere rispettata, sono state proposte dosi più elevate ad intervalli maggiori (25000 UI al mese o 100000 UI ogni 4

mesi). Recenti studi hanno però riportato una probabile associazione dell'uso di alti boli di vitamina D (100000-300000 UI) con un inaspettato aumento del riassorbimento osseo e dell'incidenza di fratture^[6]. Inoltre, uno studio randomizzato in doppio cieco a cura di Bischoff HA^[7] condotto in una coorte di 122 donne anziane senza DM ha confermato che una integrazione di Vitamina D e calcio è in grado di ridurre di quasi il 50% le cadute nei soggetti anziani^[7].

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO: I FARMACI ANTICATABOLICI

Negli ultimi anni sono notevolmente aumentate le alternative terapeutiche per la prevenzione ed il trattamento delle fratture da osteoporosi. Tuttavia ad oggi non sono disponibili studi specifici che valutino l'efficacia antifratturativa dei diversi farmaci nei pazienti diabetici. La necessità di studi su quest'ultimo aspetto è supportata dal fatto che il DM è una condizione caratterizzata da basso turnover osseo e una ridotta neoformazione. Tale pattern sarà necessariamente differente dunque rispetto a quello della popolazione su cui vengono registrati i farmaci antiosteoporotici, e cioè donne con osteoporosi post menopausale con alto turnover osseo e aumento del riassorbimento osseo. Qualche studio post-hoc e qualche studio retrospettivo hanno riportato che gli effetti dell'alendronato e del raloxifene sulla BMD sono simili nelle donne con osteoporosi post menopausale che esse abbiano o meno il DM^[8]. Un'analisi dei dati dello studio FIT mostrava un aumento della BMD sia lombare che femorale nelle pazienti che assumevano l'alendronato e che tale aumento risultava simile sia nelle donne diabetiche che in quelle non diabetiche^[9]. Un ampio studio di coorte retrospettivo danese, che aveva arruolato 103562 pazienti in trattamento con farmaci antifratturativi, riportava che tali farmaci avevano effetto sia nei pazienti con DM che nei non diabetici^[10]. La conclusione di tale studio è che il DM non sembra interferire con il potenziale antifratturativo dei bifosfonati (alendronato, clodronato ed etidronato) e del raloxifene; di conseguenza il basso turnover osseo presente nel DM non sembra essere d'ostacolo all'effetto antifratturativo dei farmaci anticatabolici^[10]. Un potenziale limite di quest'ultimo studio però è la mancanza di dati circa i più recenti bifosfonati, come il risedronato, l'ibandronato e lo zoledronato, anche se generalmente si ritiene che l'efficacia antifratturativa nei pazienti con DM si possa estendere a tutti i

bifosfonati^[10]. Negli ultimi anni c'è stato un interesse crescente verso l'uso dei bifosfonati endovenosi, come zoledronato (5 mg una volta all'anno) e ibandronato (3 mg ogni 3 mesi). Inoltre lo zoledronato si sta rilevando utile anche nel trattamento dell'artropatia di Charcot, una complicanza non comune nei pazienti con DM con polineuropatia diabetica. Quando si usano i bifosfonati parenterali nei pazienti con DM è importante tener presente che non devono essere somministrati in coloro che hanno un filtrato glomerulare inferiore a 45 ml/min/1,73 m² e che il DM è considerato un fattore di rischio per l'osteonecrosi della mandibola. Infatti nei pazienti diabetici tale problema è circa 5 volte più probabile rispetto alla popolazione totale che riceve i bifosfonati per il trattamento dell'osteoporosi^[11]. Pertanto un'accurata igiene orale è a maggior ragione raccomandata in tutti i pazienti diabetici trattati con bifosfonati che si debbano sottoporre a procedure odontoiatriche invasive. Il denosumab, il primo inibitore del recettore attivatore del ligando del fattore nucleare k-B (RANKL), rappresenta una nuova strategia per il trattamento dell'osteoporosi. Infatti il denosumab, 60 mg per via sottocutanea una volta ogni sei mesi, provoca un marcato aumento della BMD sia a livello dell'osso trabecolare che corticale e riduce le fratture vertebrali e le non vertebrali.

La peculiare attività di questo farmaco a livello dell'osso corticale potrebbe essere sfruttata nei diabetici che presentano soprattutto un indebolimento del comparto corticale con porosi intracorticale. Tuttavia dati clinici sull'efficacia del denosumab nel trattare la fragilità ossea dei pazienti con DM ad oggi sono mancanti. Un possibile limite all'uso dei farmaci antiassorbitivi nei pazienti diabetici potrebbe essere il rischio di aumento dell'insulino-resistenza determinato dai potenti farmaci anticatabolici quali i bisfosfonati ed il denosumab che riducono sia l'osteocalcina (OC) totale che quella decarbossilata di circa il 30-50%. È noto infatti che, nei modelli murini, l'OC gioca un ruolo fondamentale nello stimolare la secrezione pancreatica di insulina e nella sensibilità tissutale all'insulina. Tuttavia un'ampia analisi post-hoc dei trials registrativi di alendronato, zoledronato e denosumab non ha riportato effetti di un trattamento per 3-5 anni con questi farmaci, sui livelli glicemici, sul peso corporeo e sull'incidenza di diabete^[12]. Inoltre un recente studio retrospettivo condotto sui registri dei medici di medicina generale inglese ha evidenziato una riduzione dell'incidenza del

DM2 di circa il 50% nei pazienti che assumevano bifosfonati^[13].

TRATTAMENTO FARMACOLOGICO: FARMACI ANABOLICI

Poiché nei pazienti con DM la neoformazione ossea risulta essere ridotta i farmaci osteoanabolici, come l'ormone paratiroideo 1-34 (Teriparatide) o il PTH 1-84 sono estremamente interessanti. Al momento non vi sono riscontri dell'efficacia del trattamento con PTH nella prevenzione delle fratture da fragilità nei pazienti diabetici. Tuttavia si è visto che la somministrazione di PTH in topi con DM1 diminuisce la perdita ossea e ne stimola la neoformazione^[14]. Inoltre il Teriparatide favorisce la guarigione delle fratture nei pazienti diabetici. Per tale motivo il Teriparatide potrebbe rappresentare un'importante opzione terapeutica per i pazienti con DM e osteoporosi severa e/o fratture multiple. Un eventuale limite all'uso del Teriparatide nei pazienti diabetici potrebbe essere la sua azione di blando incremento dell'insulino-resistenza, che, tuttavia, tende a diminuire una volta che il trattamento venga continuato in cronico^[15].

Tra i farmaci osteoanabolici, una prospettiva interessante è rappresentata dagli Anticorpi Anti-sclerostina (Romosozumab), al momento in fase 3 di sperimentazione. Infatti si è visto che i livelli circolanti di sclerostina nei pazienti con DM 2 sono aumentati ed associati a riduzione della neoformazione e del turnover osseo^[16].

Anche il ranelato di stronzio, con il suo effetto combinato anabolico e anticatabolico, potrebbe essere un'alternativa terapeutica interessante. Tuttavia ad oggi l'uso del ranelato di stronzio nei pazienti con DM-2 è limitato dalle crescenti preoccupazioni circa la sua sicurezza cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

1. Janghorbani M, van Dam R, Willett W, Hu F (2007) Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 166: 495-505
2. Hamann C, Kirschner S, Günther KP, Hofbauer LC (2012) Bone, sweet bone-osteoporotic fractures in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 8:297-305
3. Schwartz AV. Epidemiology of fractures in type 2 diabetes. *Bone*. 2015 May 29. doi: 10.1016/j.bone.2015.05.032
4. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, Reid IR (2010) Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 29:341-369
5. Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266-281
6. Sanders KM, Stuart AL, Williamson EJ, Simpson JA,

- Kotowicz MA, Young D, Nicholson GC (2010) Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial *JAMA* 303:1815-1822
7. Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, Nebiker M, Theiler R, Pfeifer M, Begerow B, Lew RA, Conzelmann M (2003) Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 18:343-351
 8. Saito O, Saito T, Asakura S, Akimoto T, Inoue M, Ando Y, Muto S, Kusano E (2012) Effects of raloxifene on bone metabolism in hemodialysis patients with type 2 diabetes. *Int J Endocrinol Metab* 10:464-469
 9. Keegan TH, Schwartz AV, Bauer DC, Sellmeyer DE, Kelsey JL; fracture intervention trial (2004) Effect of alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in type 2 diabetic women: the fracture intervention trial. *Diabetes Care* 27:1547-1553
 10. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L (2011) Are antiresorptive drugs effective against fractures in patients with diabetes? *Calcif Tissue Int* 88:209-214
 11. Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, Elad S (2007) Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1172-1175
 12. Schwartz AV, Schafer AL, Grey A, Vittinghoff E, Palermo L, Lui LY, Wallace RB, Cummings SR, Black DM, Bauer DC, Reid IR (2013) Effects of antiresorptive therapies on glucose metabolism: results from the FIT, HORIZON-PFT, and FREEDOM trials. *J Bone Miner Res* 28:1348-1354
 13. Toulis KA, Nirantharakumar K, Ryan R, Marshall T, Hemming K, (2015) Bisphosphonates and Glucose Homeostasis: a Population-Based, Retrospective Cohort Study *J Clin Endocrinol Metab*, May 2015, 100 (5):1933-1940
 14. Motyl KJ, McCauley LK, McCabe LR (2012) Amelioration of type I diabetes-induced osteoporosis by parathyroid hormone is associated with improved osteoblast survival. *J Cell Physiol* 227:1326-1334
 15. Anastasilakis A, Goulis DG, Koukoulis G, Kita M, Slavakis A, Avramidis A (2007) Acute and chronic effect of teriparatide on glucose metabolism in women with established osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 115:108-111
 16. Hamann C, Rauner M, Höhna Y, Bernhardt R, Mettelsiefen J, Goettsch C, Günther KP, Stolina M, Han CY, Asuncion FJ, Ominsky MS, Hofbauer LC (2013) Sclerostin antibody treatment improves bone mass, bone strength, and bone defect regeneration in rats with type 2 diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 28:627-638

Iperparatiroidismo e malattia ossea di Paget

Roberta Cosso^{1,3}, Alberto Falchetti^{2,3}

¹IV UO di Ortopedia, Villa Erbosa, Bologna; ²Centro Herculani (Centro SIOMMMS), Bologna;
³EndOsMet, Villa Donatello, Firenze

Riassunto. La malattia ossea di Paget e l'iperparatiroidismo, primitivo e secondario, sono disordini metabolici che affliggono lo scheletro e sono relativamente frequenti nella popolazione di età superiore ai 60 anni. Benché ritenuti, generalmente, indipendenti, tali condizioni possono co-esistere in maniera apparentemente non occasionale o comunque non esclusivamente legata all'età dei soggetti affetti. Queste patologie possono condividere diverse caratteristiche biochimico-cliniche, istopatologiche e d'imaging con fenotipi che si possono sovrapporre. Proprio per questa loro possibile co-esistenza, la gestione appropriata della malattia ossea di Paget e dei pazienti iperparatiroidici dovrebbe comprendere una valutazione di routine dell'asse paratiroidi/calcio/fosfato sia nella diagnosi che nel follow-up dei pazienti pagetici. Purtroppo, questo non è sempre il caso, perché medici non esperti nel campo del metabolismo osseo e minerale possono avere difficoltà nel diagnosticare e trattare questi pazienti. I recenti progressi nel settore della genetica molecolare, sia del PDB che dei disordini di crescita e funzione delle cellule paratiroidi, potrebbero offrirci in un futuro prossimo una più efficace comprensione dei meccanismi patogenetici comuni ai due disordini metabolici, nonché un loro più adeguato trattamento.

Parole chiave: malattia ossea di Paget, iperparatiroidismo; deficit di vitamina D/calcio, malattia metabolica scheletrica, genetica molecolare

Abstract. Paget's bone disease and hyperparathyroidism, primary and secondary, are metabolic disorders that affect the skeleton and are relatively common in the population over the age of 60 years. Although considered, generally, independent, these conditions can co-exist in a seemingly not occasional, or not solely related to the age of patients. These diseases may share several characteristics biochemical-clinical, histopathological and imaging phenotypes that may overlap. Precisely because of this they can co-exist, and the appropriate management of PBD patients IPT should include an assessment of routine parathyroid axis / calcium / phosphate in diagnosis and follow-up of patients pagetic. Unfortunately, this is not always the case, because doctors are not experts in the field of bone and mineral metabolism may have difficulty in diagnosing and treating these patients. Recent advances in the field of molecular genetics is the PDB dell'IPT1 that could offer us, in the near future, a more effective understanding of the causes of the two pathogenetic common metabolic disorders and a their more appropriate treatment.

Keywords: Paget's disease of bone, hyperparathyroidism; vitamin D/calcium deficiency, metabolic skeletal disease, molecular genetics

INTRODUZIONE

La malattia ossea di Paget (PDB) e l'iperparatiroidismo (IPT) sono disordini metabolici dello scheletro che colpiscono $\geq 2\%$ della popolazione. Nello specifico, la prevalenza stimata del PDB è 2.2-6.0% basata su ampie coorti PBD^[1,2], con più donne colpite rispetto agli uomini (femmina:maschio = 2.75: 1.2; femmina:maschio = 3.57:1)^[1-3]. Il confronto con la prevalenza e la distribuzione di sesso dell'IPT1 nella popolazione generale (circa il 3% delle donne e l'1% degli uomini oltre i 60 anni)

suggerisce che non vi sia alcun legame eziologico tra i due disturbi. Tuttavia, tali disordini possono condividere caratteristiche cliniche, radiologiche, biochimiche e istopatologiche, con aspetti fenotipici sovrappontisi. Una conoscenza approfondita di questi aspetti potrà essere utile nella loro diagnosi, migliorandone così l'andamento clinico. Fin dalla prima descrizione della loro coesistenza^[4] la maggior parte dei lavori riportati in letteratura riferiscono tale associazione limitatamente come case

report^[5-33], con un solo studio che ha analizzato in maniera approfondita l'argomento^[1].

Infatti, anche se un'iperproduzione di ormone paratiroideo (PTH) è riportata in circa 12-18% dei casi di PDB^[34,35], la mancanza di studi dettagliati in soggetti affetti da ambedue le condizioni e della diagnosi clinica differenziale tra l'associazione più frequente, PDB-IPT secondario (IPT2) e quella più rara PDB-IPT primitivo (IPT1), costituisce ancor'oggi un compito difficile per medici privi di una conoscenza adeguata nel settore delle patologie del metabolismo osseo-minerale^[1].

In accordo alla letteratura medica, l'associazione tra PDB e IPT1 varia dal 2.2 al 6% e fino al 2006 sono stati descritti un totale di 73 casi in cui ambedue le diagnosi si sono verificate simultaneamente. Tuttavia, nessuna manifestazione di IPT1 è stata riportata durante il follow-up di PDB nella letteratura^[1,36]. Meglio conosciuta, invece, la correlazione fisiopatologica tra PDB e IPT2^[34,35].

L'IPT2 occorre con relativa frequenza a seguito delle terapie con agenti anti-riassorbitori e per un'aumentata richiesta di calcio da parte dell'osso pagetico^[37]. In quest'ottica, non deve essere posta in secondo piano la possibilità che si possa sviluppare anche una forma di IPT terziario (IPT3) che potrebbe prendere origine da un IPT2, di lunga durata, in particolare quando le richieste di calcio e vitamina D non sono "cronicamente" soddisfatte con le risorse dietetiche o di supplementazione.

CO-ESISTENZA DI IPT1 E PDB

L'associazione, non frequente, fra PDB ed ipercalcemia da immobilizzazione è stata ben descritta^[38], ma l'eventuale associazione fra PDB e IPT1 resta ancora ignota. Studi passati hanno evidenziato concentrazioni normali di PTH e di calcitonina nel PDB^[39,40], suggerendo la conclusione che i fattori ormonali non avessero alcun ruolo nell'espressione di un alterato processo di rimodellamento osseo.

Meno di 100 pazienti con PDB-IPT1 sono stati riportati in letteratura^[5-34], ma se da una parte ciò suggerisce l'ipotesi di un'associazione non comune tra queste due entità cliniche, con un'incidenza, comunque, relativamente alta nella popolazione anziana, dall'altra dobbiamo tenere in considerazione, tuttavia, che per ambedue le condizioni esiste ancora oggi un misconoscimento diagnostico.

A. Similitudini cliniche

Alcune caratteristiche di ciascuna delle due patologie, sono in grado di simulare l'altra,

rappresentando, così, un compito diagnostico difficile per i clinici non specializzati nel settore del metabolismo osseo e minerale che possono vedere pazienti PDB.

Infatti, ambedue le patologie possono determinare: dolore osseo, innalzamento dei biomarcatori ossei, aumento della fibrosi e vascolarizzazione del midollo osseo, litiasi renale, ipercalcemia e anche ipercalciuria (più occasionale nel PDB rispetto all'IPT1).

Livelli elevati di PTH possono essere presenti nel 12-18% dei PDB, mentre tumori ossei maligni, presenti nello 0.1-1.0% dei pazienti pagetici^[41] sono più raramente descritti in IPT1 severo e di lunga durata^[42].

B. Differenze cliniche ed eziologiche

L'IPT1 incontrerebbe appieno la nota definizione di Albright di una malattia metabolica ossea perché, almeno potenzialmente, può colpire tutte le ossa dello scheletro, anche se è ben noto il suo effetto prevalentemente a livello delle ossa corticali, mentre il PDB non avrebbe la caratteristica di una patologia ossea sistemica perché aree di osso normale sono sempre trovate, anche nelle forme poliostotiche.

Dal punto di vista eziologico non esiste alcuna evidenza che le due patologie siano legate, per diverse ragioni:

1. studi autoptici in pazienti PDB hanno fallito nell'identificare una qualunque anomalia consistente delle ghiandole paratiroidee^[7];
2. la prevalenza e la distribuzione dei sessi dell'IPT1 (predominanza femminile) nei pazienti con PDB, ricalca le caratteristiche riportate nella popolazione generale oltre i 60 anni d'età^[31], suggerendo uno scarso o nessun effetto del PDB di per sé nell'indurre IPT1;
3. è stato descritto un unico caso di un paziente con simultaneo ipoparatiroidismo primitivo e PDB attivo^[34], suggerendo che nel PDB un tasso elevato di riassorbimento osseo si possa verificare anche in assenza del PTH.

E', però, interessante riportare che i dati ottenuti sempre in questo paziente, nel corso della somministrazione di PTH, mostravano che questo poteva marcatamente aumentare il riassorbimento dell'osso pagetico causato da una grande quantità di cellule osteoclastiche responsive^[43].

Nel loro insieme, questi dati suggeriscono che l'associazione fra IPT1 e PDB potrebbe ben essere casuale, trattandosi di patologie comuni nell'anziano^[44-45].

C. Ricadute pratiche

Poiché un eccesso di PTH potrebbe con molta

probabilità avere un impatto esagerato a livello dei siti scheletrici affetti da PDB, è di grande rilevanza clinica eseguire routinariamente uno screening di calcemia, fosforemia e PTH nei soggetti PDB.

Inoltre, nei pazienti affetti da ambedue i disordini, l'indicazione per la paratiroidectomia (PTX) dovrebbe includere il potenziale miglioramento post-PTX nella sintomatologia e nella biochimica "pagetica"^[34].

La descrizione di un caso clinico di coma causato da ipercalcemia in un paziente PDB e adenomatosi multipla paratiroidea^[17] deve rinforzare la necessità per un precoce approccio chirurgico nell'associazione IPT1-PDB.

D'altra parte, nei pazienti affetti da IPT1 che mostrano elevato turnover osseo dopo una PTX ben eseguita, si dovrebbe proporre anche uno screening diagnostico per PDB.

D. Ipotesi "molecolari"

I recenti avanzamenti nel settore della genetica molecolare sia del PDB che dell'IPT1 potrebbero offrirci, in un futuro prossimo, una più efficace comprensione dell'esistenza, o meno, di cause patogenetiche comuni ai due disordini metabolici.

Il PDB è un disordine geneticamente eterogeneo con diversi loci genici ad esso correlati^[46]. Le mutazioni del gene "sequestosome 1" (SQSTM1) sono responsabili per la maggior parte dei casi, geneticamente caratterizzati, della malattia e descritti in letteratura^[46].

La proteina SQSTM1/p62, codificata dal gene SQSTM1, è una componente della via di segnalazione del fattore di trascrizione nucleare- κ B (NF- κ B) che media la segnalazione intracellulare da interleuchina-1 (IL-1)-tumor necrosis factor (TNF)-verso NF- κ B, cruciale per la differenziazione ed attività degli osteoclasti.

D1. SQSTM1/p62 e menin

È particolarmente interessante che la proteina menin, codificata dal gene oncosoppressore MEN1, responsabile della sindrome "Multiple Endocrine Neoplasia type 1" e coinvolto nella patogenesi di forme familiari e sporadiche d'IPT1^[47], interagisca con NF- κ B, sia in vitro che in vivo, e che quest'interazione contribuisca alla funzione di oncosoppressione del gene MEN1^[48].

Geni coinvolti nella patogenesi del PDB e il gene MEN1 condividono l'interazione con NF- κ B come comune fattore di trascrizione, anche se attraverso vie differenti. Probabilmente, mutazioni di questi geni controllano la traslocazione di NF- κ B dal citoplasma al nucleo, modulando conseguentemente la trascrizione di

diversi altri geni rilevanti per l'attività degli osteoclasti e delle cellule paratiroidi.

Successivi studi saranno necessari per stabilire le potenziali interazioni tra i geni SQSTM1 e MEN1 nel controllo delle proteine NF- κ B e il loro significato sia nella tumorigenesi endocrina sia nel riassorbimento osseo.

D2. Menin, cellule ossee e micro-RNA

Il mantenimento dell'espressione di menin potenzia l'attività pro-osteogenica della proteina Smad nel promuovere l'osteogenesi^[49-51]. Menin, in aggiunta, funziona nelle cellule mesenchimali per regolare l'equilibrio del "commitment" nelle linee miogeniche ed osteogeniche.

In uno studio del 2009, osservazioni supportavano un ruolo per menin nella promozione della progressione degli osteoblasti, limitando il differenziamento miogenico nelle cellule mesenchimali^[52].

È stato anche dimostrato che menin interagisce con la β -catenina nelle cellule mesenchimali e osteoblastiche di topo, suggerendo che tale interazione sia importante per la differenziazione degli osteoblasti^[53].

Uno studio successivo, mostra dati che suggeriscono che menin funzioni come regolatore generale di trascrizione. L'espressione di menin modula il "commitment" delle cellule mesenchimali verso le linee miogeniche o osteogeniche.

Il microRNA 26a (miR-26a) modula l'espressione della proteina SMAD1 durante la differenziazione osteoblastica di cellule staminali derivate dal tessuto adiposo (hADSCs).

Il silenziamento dell'mRNA-MEN1 e del pre-miR-26 imita lo studio dell'interazione tra di loro e indaga l'interazione tra menin e miR-26a come regolatori del differenziamento osteogenico nelle hADSCs. Il silenziamento ["short interfering RNA" (siRNA)]-indotto dell'mRNA-MEN1 nelle hADSCs comporta una "down-regulation" di miR-26a, con conseguente "up-regulation" di SMAD1 e dei marcatori della differenziazione osteogenica.

Con tecnica d'immunoprecipitazione della cromatina (ChIP) è stato dimostrato che menin occupa un promotore del gene miR-26, inducendone l'espressione, confermando che menin è un regolatore positivo di miR26^[54].

Esiste, quindi, un'interazione diretta tra il fattore di trascrizione menin e miRNA, interazione che sembra giocare un ruolo fondamentale durante l'osteogenesi a partire da hADSCs.

L'up-regolazione di microRNA-142-3p causata da sovra-espressione di menin inibisce la

proliferazione cellulare nelle cellule U2OS e MG63. A livello molecolare, il microRNA-142-3p inibisce l'espressione della proteina FASN attraverso il legame alla sua regione 3'-non tradotta^[55].

Recentemente, topi knock-out per *menin* mostrano una significativa riduzione della densità minerale ossea, del volume dell'osso trabecolare e dello spessore corticale rispetto al controllo. Il numero degli osteoblasti e degli osteoclasti così come il tasso d'apposizione minerale sono significativamente ridotti, mentre il numero degli osteociti è aumentato. Pertanto, *menin* osteoblastica svolge un ruolo chiave nello sviluppo, rimodellamento e manutenzione delle ossa^[56].

CO-ESISTENZA DI PDB E IPT2

Un livello elevato di PTH e un normale calcio sierico nel PDB non implicano necessariamente un IPT1, ma possono riflettere un aumento secondario di PTH. Aumenti secondari, relativi o assoluti, del PTH possono verificarsi nel 12-18% di PDB moderatamente attivo, nella cornice di un equilibrio metabolico che favorisce la formazione di osso scheletrico^[35-36]. Questo può essere d'importanza fisiopatologica, perché alte concentrazioni di PTH possono guidare le cellule osteoclastiche pagetiche reattive a livelli di attività di riassorbimento osseo che superano i loro stati intrinsecamente aumentati (sindrome iperparatiroidica pagetica).

E' stato proposto che questo si possa verificare in conseguenza di una maggiore richiesta di calcio durante i periodi di neof ormazione ossea attiva tipica dell'osso pagetico, con fluttuazioni nel tempo^[35]. Questo può essere amplificato in pazienti che non hanno abbastanza calcio per mineralizzare un osso ipertrofico molto più denso. Studi d'istomorfometria ossea dinamica^[57], in 72 casi di PDB, hanno chiaramente dimostrato che le principali caratteristiche istologiche dell'osso pagetico sono:

1. densificazione del tessuto osseo all'interno dell'involucro periostale;
2. ipertrofia dei segmenti scheletrici.

Poiché entrambe le condizioni derivano da un anormale equilibrio del tessuto, che richiede una grande quantità di calcio, questo può a sua volta stimolare la funzione paratiroidica, con conseguente "hypermodeling" del tessuto osseo in aree non coinvolte^[57]. Questo aumento del PTH appare quindi come un IPT2 (ipo o normocalcemia). Una conseguenza dell'aumento di PTH sarebbe il mantenimento di una normale omeostasi del calcio, potenziando la fornitura di calcio per la nuova formazione ossea pagetica.

Un'altra conseguenza sarebbe la maggiore attività delle cellule osteoclastiche pagetiche altamente reattive. Questi fenomeni potrebbero essere ulteriormente esaltati dalla sproporzionata maggiore esposizione del tessuto osseo ipervascolare pagetico all'azione del PTH^[35]. Cause esogene di disequilibrio tra riassorbimento osseo e formazione (favorendo il secondo), nel PDB, comprendono:

1. diversi trattamenti anti-riassorbimento osseo;
2. la carenza/inadeguatezza di vitamina D;
3. un basso apporto di calcio con la dieta.

Studi con mitramicina, agente antitumorale^[58], e con calcitonina^[59] nel PDB hanno mostrato che l'ipocalcemia secondaria produce l'elevazione del PTH sierico, con effetti benefici attenuati durante il trattamento a lungo termine con questi farmaci, forse causati da IPT2^[60].

Questi risultati indicano chiaramente l'importanza di prevenire IPT2, mantenendo una condizione di normocalcemia.

Precedenti report in pazienti con PDB trattati con etidronato e clodronato hanno mostrato lo sviluppo di IPT2, in particolare quando i fabbisogni di calcio non erano soddisfatti dalle sole fonti alimentari^[57,61,62]. Di conseguenza, la terapia del PDB dovrebbe comprendere anche la somministrazione di calcio, fosfato, vitamina D, e, più raramente, calcio tiazidico^[63], tutti trattamenti in grado di diminuire il PTH.

Come riportato in precedenza^[62], l'integrazione alimentare con calcio e vitamina D è opportuna per evitare che si sviluppi IPT2 nei pazienti pagetici trattati con clodronato.

Tra gli amino-bisfosfonati, il pamidronato ha dimostrato, nel passato, di essere molto efficace nel trattamento di pazienti con PDB, ma produceva ipocalcemia e ipofosfatemia associata con aumenti delle concentrazioni di PTH e di 1,25-diidrossivitamina D^[64]. Anche l'alendronato, per via endovenosa, causava una diminuzione significativa della calcemia e dell'escrezione urinaria di calcio, con aumenti di PTH^[65]. Effetti simili a quelli descritti con neridronato^[66].

Recentemente, è stata descritta un'ipocalcemia prolungata da acido zoledronico per via endovenosa in un paziente trattato in un trial di prevenzione dell'osteoporosi, sollevando il problema della potenziale incapacità del tessuto paratiroidico di compensare l'anomalia biochimica^[67].

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, durante i primi 13 giorni dopo una singola infusione endovenosa di 5 mg di acido zoledronico più supplementi di calcio e vitamina

D, si è sviluppata ipocalcemia in 8 su 176 (4.5%) pazienti con PDB, asintomatica in 6 di questi pazienti (75%)^[68]. Le due pazienti con sintomi lievi non avevano preso supplementi di calcio e vitamina D.

Nello stesso studio clinico, si è sviluppata una grave ipocalcemia sintomatica in un paziente che assumeva 30 mg di risedronato al giorno^[68]. I livelli medi del calcio sierico erano diminuiti, con livelli sierici medi di PTH che aumentavano nei gruppi PDB trattati sia con acido zoledronico sia con risedronato, con normalizzazione di entrambi i parametri a 6 mesi^[68]. Questo studio mostra chiaramente che un'ipocalcemia asintomatica è comune dopo la somministrazione di bisfosfonati per via endovenosa nei pazienti con PDB, suggerendo l'uso di supplementi di calcio e vitamina D per ridurre al minimo l'ipocalcemia sintomatica.

Infine, non può essere esclusa la possibilità che un IPT2 cronico possa evolvere verso la cosiddetta forma terziaria di IPT^[69], benché la storia naturale di questa progressione non sia mai stata dimostrata in PDB.

Nel 2009, uno studio limitato, su pazienti brasiliani affetti da PDB non trattati, ha evidenziato che la prevalenza di deficienza di vitamina D, considerando come punto di "cut-off" valori di 25-OHD <30 ng/mL. Questa prevalenza era dell'85.7% nei pazienti con PDB contro il 66.7% e 54.3% (p<0.001), rispettivamente, in maschi anziani e donne in post-menopausa, appartenenti alla popolazione di controllo appaiata per sesso ed età e della stessa etnia dei pazienti PDB^[70], con una prevalenza di IPT2 pari a 17.2%^[70].

I risultati di questo studio hanno confermato quelli di un precedente studio inglese su soggetti con PDB, sia in termini di deficienza di vitamina D sia in termini di prevalenza dell'IPT2^[71].

CONCLUSIONE

In conclusione, poiché il PDB può essere trovato associato ad IPT1/2, con un impatto esagerato sui siti scheletrici interessati, la gestione appropriata di PDB e dei pazienti IPT dovrebbe comprendere una valutazione di routine dell'asse paratiroidi/calcio/fosfato, sia nella diagnosi che nel follow-up dei pazienti pagetici. Purtroppo, questo non sempre avviene, perché medici non esperti nel campo del metabolismo osseo e minerale possono avere difficoltà nel diagnosticare e trattare questi pazienti. La valutazione di IPT2 è ancora trascurata nei pazienti PDB e questo, insieme con l'alta prevalenza della carenza/inadeguatezza di vitamina D nella popolazione anziana in tutto il

mondo^[72], rafforza la necessità di raccomandare alla comunità medica, in generale, l'esame di routine dell'asse PTH/calcio/fosfato/vitamina D nei pazienti pagetici, nonché la somministrazione di supplementi di calcio e vitamina D a coloro che risultano carenti o inadeguati^[73]. Una volta che l'associazione clinica di PDB e IPT1 è riconosciuta, l'indicazione per la PTX dovrebbe includere la dimostrazione di miglioramento post-chirurgico nella biochimica e nei sintomi "pagetici"^[1].

D'altra parte, pazienti affetti da IPT1, che presentano un elevato turnover osseo dopo una PTX efficace, dovrebbero essere considerati per uno screening diagnostico per PDB.

L'indagine sistematica dei pazienti pagetici per i marcatori biochimici di funzionalità paratiroidica avrà come prima conseguenza una gestione adeguata del singolo paziente.

I risultati di uno screening di routine di coorti di pazienti permetterà anche una migliore comprensione della storia naturale delle associazioni PDB/IPT. Questo sta diventando ancora più vero in quanto i due disturbi sono diagnosticati sempre più spesso in una fase asintomatica^[74,75].

Infine, la ricerca di base potrebbe offrire nuove opportunità per la comprensione delle basi molecolari delle associazioni PDB-IPT e le nuove conoscenze accumulate nella patogenesi del PDB e dell'IPT, in tempi relativamente recenti, ci permetteranno in un prossimo futuro di scoprire meccanismi molecolari comuni sottesi allo sviluppo dell'IPT nei pazienti pagetici e viceversa.

BIBLIOGRAFIA

1. Gutteridge DH, Gruber HE, Kermode DG, et al. Thirty cases of concurrent Paget's disease and primary hyperparathyroidism: sex distribution, histomorphometry, and prediction of the skeletal response to parathyroidectomy. *Calcif Tissue Int* 1999, 65:427-35.
2. Posen S. Paget's disease: current concepts. *Aust N Z J Surg* 1992, 62:17-23.
3. Siris ES, Clemens TP, McMahon D, et al. Parathyroid function in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1989;4:75-9.
4. Williams & Wilkins Co (ed.): *The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease*, Albright F, Reifenstein EC Jr., Baltimore, MD, USA 1948.
5. Gutman AB, Parsons WB. Hyperparathyroidism simulating or associated with Paget's disease, with three illustrative cases. *Ann Intern Med* 1938, 12:13-31.
6. Zimmerman SP. Hyperparathyroidism simulating Paget's disease. *Ann Intern Med* 1949, 30:675-681.
7. Rosen H. Paget's disease complicated by hyperparathyroidism. *Bull Hosp Joint Dis* 1950,11:113-127.

8. Page F. Diagnostic problems No 14. A case of malignant melanoma, steatorrhea. Paget's disease and hyperparathyroidism. *Arch Middx Hosp* 1954, 4:215-218.
9. Law WB. Hyperparathyroidism simulating Paget's disease. *Med J Aust* 1957, 2:455-457.
10. Rockney RE, Kleeman CR, Maxwell MH. Hyperparathyroidism in a patient with Paget's disease and carcinoma of the breast. *Arch Intern Med* 1959, 104:797-801.
11. Kohn NH, Myerson RM. Hyperparathyroidism in a patient with Paget's disease. *Ann Intern Med* 1961, 54:985-992.
12. Kontos HA, Kemp VE, Sharpe AR. Coexistence of Paget's disease and primary hyperparathyroidism. *Am Pract Dig Treat* 1962, 13:620-624.
13. Martin MM, Barr AB, Howe JS. Coexisting hyperparathyroidism and Paget's disease. *Arch Intern Med* 1964, 114:482-486.
14. Parfitt AM, Dent CE. Hyperthyroidism and hypercalcemia. *Q J Med* 1970, 39:171-186.
15. Bordier P, Rasmussen H, Dorfmann H. Effectiveness of parathyroid hormone, calcitonin and phosphate on bone cells in Paget's disease. *Am J Med* 1974, 56:850-857.
16. Chowdhry S, Pickleman JR, Gonzales A, Littman A. Hypercalcemia and severe pain in left hip. *Postgrad Med* 1974, 56:207-213.
17. Ben Asuly S, Horne T, Goldschmidt Z, Eyal Z, Eliakim M, Chowers I. Coma due to hypercalcemia in a patient with Paget's disease and multiple parathyroid adenomata. *Am J Med Sci* 1975, 269:267-275.
18. Lester E. Paget's disease and primary hyperparathyroidism. *BMJ* 1978, 1:1111-1112.
19. Posen S, Clifton-Bligh P, Wilkinson M. Paget's disease of bone and hyperparathyroidism: Coincidence or causal relationship? *Calcif Tissue Res* 1978, 26:107-109.
20. Gillespie WJ. Hypercalcemia in Paget's disease of bone. *Aust N Z J Surg* 1979, 49:84-86.
21. Veldhuis JD. Mithramycin in Paget's disease with superimposed hyperparathyroidism. *Lancet* 1978, 1:1152-1153.
22. Ooi TC, Evans MC, Spiro TP, Ibbertson HK. Coexisting Paget's disease of bone and hyperparathyroidism. *N Z Med J* 1980, 91:134-136.
23. Holz G, Ziegler R, Shafer A, Delling G. Coincidence of primary hyperparathyroidism and morbus Paget. *Acta Endocrinol* 1980, 1:123-134.
24. Avramides A, Leonidas J-R, Chen C-K, Nicastrì A. Coexistence of Paget's disease and hyperparathyroidism. *NY State J Med* 1981, 81:1660-1662.
25. Hanisch E, Schwille PO, Gebhardt C, Scholz D, Pichl J. Coexistence of Paget's disease of bone and primary hyperparathyroidism. *Dtsch Med Wochensh* 1983, 108:1415-1416.
26. Gay JDL, Poznanski WJ. Hyperparathyroidism in Paget's disease of bone. *Clin Invest Med* 1983, 6:97-101.
27. Scully RE, Mark EJ, McNeely BV. Case records of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1986, 315:1209-1219.
28. Brumsen C, Bloem RM, Papapoulos SE. Paget's disease with osteolytic lesions: Combining medical and surgical treatments. *Neth J Med* 1992, 40:292-298.
29. Wilczek H, Kanka J. Coincidence of Paget's disease of bone and primary hyperparathyroidism. *Sb Lek* 1993, 94:213-297.
30. Sarli MA, Spivacow R, Morillo S, Zanchetta JR. Association Between Paget's disease and primary hyperparathyroidism. *Medicina (B Aires)* 1997, 57:685-692.
31. Schmaldienst S, Dittrich E, Pietschmann P, Niederle B, Becherer A, Watschinger B. A patient with evidence of two underlying diseases causing hypercalcemia. *Nephrol Dial Transplant* 2001, 16:2423-2425.
32. Mooney WWW, Bridger GP, Baldwin M, Donellan M. Recurrent giant cell tumour of the maxilla associated with both Paget's disease and primary hyperparathyroidism. *ANZ J Surg* 2003, 73:863-864.
33. Pino RV, Trinidad RG, Pardo RG et al. Association between primary hyperparathyroidism and Paget's disease. Report of a case. *An Otorrinolaringol Ibero Am* 2005, 32:317-322.
34. Chapuy M-C, Zucchelli P, Meunier PJ. Parathyroid function in Paget's disease of bone. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1982, 49:99-102.
35. Siris ES, Clemens TP, McMahon D, Gordon A, Jacobs TP, Canfield RE. Parathyroid function in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1989, 4:75-79.
36. Mundy GR. Primary hyperparathyroidism: changes in the pattern of clinical presentation. *Lancet* 1980, 21:1317-20.
37. Fenton AJ, Gutteridge DH, Kent GN et al. Intravenous aminobisphosphonate in Paget's disease: Clinical, biochemical, histomorphometric and radiological responses. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991, 34:197-204.
38. Reifenshtein EC, Albright F. Paget's disease: Its pathologic physiology and the importance of this in the complications arising from fracture and immobilization. *N Engl J Med* 1944, 231:343-355.
39. Burckhardt PM, Singer FR, Potts JT Jr. Parathyroid function in patients with Paget's disease treated with salmon calcitonin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1973, 2:15-22.
40. Kanis JA, Heynen G, Walton RJ. Plasma calcitonin in Paget's disease of bone. *Clin Sci Mol Med* 1977, 52:329-332.
41. Moore TE, King AR, Kathol MH, el-Khoury GY, Palmer R, Downey PR. Sarcoma in Paget disease of bone. *AJR Am J Roentgenol* 1991, 156:1199-1203.
42. Jimenez C, Yang Y, Kim H-W, Al-Sagier F et al. Primary hyperparathyroidism and osteosarcoma: Examination of a large cohort identifies three cases of fibroblastic osteosarcoma. *J Bone Miner Res* 2005, 20:1562-1568.
43. Genuth SM, Klein L. Hypoparathyroidism and Paget's disease: The effect of parathyroid hormone administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1972, 35:693-699.
44. Cooper C, Schafheutle K, Dennison E, Kellingray S, Guyer P, Barker D. The epidemiology of Paget's disease in Britain: Is the prevalence decreasing? *J Bone Miner Res* 1999, 14:192-197.
45. Sorva A, Valvanne J, Tilvis RS. Serum ionized calcium and the prevalence of primary hyperparathyroidism in aged cohorts of 75, 80 and 85 years. *J Intern Med* 1992, 231:309-312.
46. Falchetti A, Di Stefano M, Marini F et al. Two novel mutations at exon 8 of the sequestosome 1 (SQSTM1) gene in an Italian series of patients affected by Paget's disease of bone (PDB). *J Bone Miner Res* 2004, 19:1013-1017.
47. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P et al. Positional cloning of the gene for multiple endocrine

- neoplasia type 1. *Science* 1997, 276:404-407.
48. Heppner C, Bilimoria KY, Agarwal SK et al. The tumor suppressor protein menin interacts with NB-kB proteins and inhibits NF-kB-mediated transactivation. *Oncogene* 2001, 20:4917-4925.
 49. Sowa, H., Kaji, H., Canaff, L. et al. Inactivation of menin, the product of the multiple endocrine neoplasia type 1 gene, inhibits the commitment of multipotential mesenchymal stem cells into the osteoblast lineage. *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 21058-21069.
 50. Sowa, H., Kaji, H., Hendy, G.N. et al. Menin is required for bone morphogenetic protein 2- and transforming growth factor beta-regulated osteoblastic differentiation through interaction with Smads and Runx2. *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 40267-40275.
 51. Sowa, H., Kaji, H., Kitazawa, R. et al. Menin inactivation leads to loss of transforming growth factor beta inhibition of parathyroid cell proliferation and parathyroid hormone secretion. *Cancer Res.* 2004, 64, 2222-2228.
 52. Aziz A, Miyake T, Engleka KA, Epstein JA, McDermott JC. Menin expression modulates mesenchymal cell commitment to the myogenic and osteogenic lineages. *Developmental Biology* 2009, 332:116-130.
 53. Inoue Y, Hendy GN, Canaff L, Seino S, Kaji H. Menin interacts with β -catenin in osteoblast differentiation. *Horm Metab Res.* 2011, 43(3):183-7.
 54. Luzi E, Marini F, Tognarini I, Galli G, Falchetti A, Brandi ML. The regulatory network menin-microRNA 26a as a possible target for RNA-based therapy of bone diseases. *Nucleic Acid Ther.* 2012, 22(2):103-8.
 55. Yang YQ, Qi J, Xu JQ, Hao P. MicroRNA-142-3p, a novel target of tumor suppressor menin, inhibits osteosarcoma cell proliferation by down-regulation of FASN. *Tumour Biol.* 2014, 35(10):10287-93.
 56. Kanazawa I, Canaff L, Abi Rafeh J et al. Osteoblast menin regulates bone mass in vivo. *J Biol Chem.* 2015, 13;290(7):3910-24.
 57. Meunier PJ, Coindre JM, Edouard CM, Arlot M. Bone histomorphometry in Paget's disease. *Arthritis Rheum* 1980, 23:1095-1103.
 58. Ryan W, Schwartz TB, Northrop G. Experiences in the treatment of Paget's disease of bone with mithramycin. *JAMA* 1970, 213:1153-1157.
 59. Goldsmith RS. Editorial: Salmon calcitonin in the treatment of Paget disease. *JAMA* 1975, 232:1156-1157.
 60. Dube WJ, Goldsmith RS, Arnaud SB, Arnaud CD. Development of antibodies to porcine calcitonin during treatment of Paget's disease of bone. *Mayo Clin Proc* 1973, 48:43-46.
 61. Siris ES, Canfield RE, Jacobs TP, Baquiran DC. Long term therapy of Paget's disease of bone with EHDP. *Arthritis Rheum* 1980, 23:1177-1183.
 62. Delmas PD, Chapuy MC, Vignon E et al. Long term effects of dichloromethylenediphosphonate in Paget's disease of bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1982, 54:837-844.
 63. Evans RA, Dunstan CR, Wong SYP, Hills E. Long-term experience with calcium/thiazide treatment for Paget's disease of bone. *Miner Electrolyte Metab* 1982, 8:325-333.
 64. Frijlink WB, Bijvoet OLM, Te Velde J, Heynen G. Treatment of Paget's disease with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (A.P.D.). *Lancet* 1979, 1:799-803.
 65. O'Doherty DP, McCloskey EV, Vasikaran S, Khan S, Kanis JA. The effects of 20: Ontravenous alendronate in Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1995, 10:1094-1100.
 66. Atkins RM, Yates AJP, Gray RES et al. Aminohexane diphosphonate in the treatment of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1987, 2:273-279.
 67. Talwar SA, Aloia JF. Prolonged hypocalcemia from intravenous zoledronic acid: An unusual case. *J Bone Miner Res* 2005, 20:S400.
 68. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005, 353:898-908.
 69. Castelman B, Kibee BU. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 29. *N Engl J Med* -1963, 196, 3268:943-953.
 70. Griz L, Bandeira F, Diniz ET, Cabral M, Freese E. Prevalence of vitamin D deficiency is higher in patients with Paget's disease of bone compared with age-matched controls. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2013, 57(7):509-12.
 71. Guillard-Cumming DF, Beard DJ, Douglas DL. et al. Abnormal vitamin D metabolism in Paget's disease of bone. *Clin Endocrinology (Oxf).* 1985, 22(4):559-66.
 72. Lips P, Chandler J, Lippuner K et al. High prevalence of vitamin D inadequacy among community dwelling post-menopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2005, 20:S378.
 73. Rosen CJ, Brown S. Severe hypocalcemia after intravenous bisphosphonate therapy in occult vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2003, 348:1503-1504.
 74. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Incipient primary hyperparathyroidism: A "forme fruste" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:5348-5352.
 75. Bilezikian JP, Potts JT Jr, El-Hajj Fuleihan G et al. Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: A perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87:5353-5361



Vitamina D e performance muscolare

Carlo Cisari

SOC Medicina Fisica e Riabilitativa, Università Piemonte Orientale, Novara

Riassunto. la vitamina D pare rappresentare il link tra osso e muscolo, inoltre i pazienti in stato carenziale presentano una netta riduzione delle capacità funzionali. Nell'articolo si espongono le possibili modalità di azione della vitamina D sul muscolo, che sono varie e alcune ancora in fase di approfondimento, e i risultati degli studi dell'effetto dell'ipovitaminosi sulla funzione muscolare.

Parole chiave: vitamina D, muscolo, osso, riabilitazione

Abstract. Vitamin D seems to be the link between bone and muscle, also patients in deficiency have a net reduction of functional capacity. The article exposes the possible mode of action of vitamin D on muscle, which are varied and still being analyzed, and the results of studies concerning the effect of hypovitaminosis on muscle function.

Keywords: vitamin D, muscle, bone, rehabilitation

Lo stretto rapporto clinico e funzionale tra vitamina D e muscolo è nota da tempo, ma solo negli ultimi anni le ricerche hanno approfondito i meccanismi di relazione.

Già D. Whistler nel suo libro sul rachitismo del 1645 descrisse la presenza nei giovani pazienti accanto ad ossa "flessibili e ceree" anche muscoli "deboli e senza tono". Successivamente con Hagenbach - Burckhardt nel 1904 venne coniato il termine di "miopatia rachitica", sottolineando il dato clinico della marcata astenia del bambino rachitico. Patten e Bilezikian nel 1974 parlarono di una compromissione neuromuscolare in corso di iperparatiroidismo, caratterizzata da un'atrofia muscolare preferenziale per le fibre di tipo II, in assenza di alterazioni tipiche di una miopatia primitiva.

Passando dalla patologia alla fisiologia, è sempre più chiaro che ossa e muscoli interagiscono per formare una unità strettamente coordinata.

Questa nozione è supportata non solo dagli effetti meccanici sull'osso del carico muscolare, ma anche dall'emergere di più fattori paracrino/endocrini che facilitano cross-talk tra questi tessuti.

Ossa e muscoli originano dal mesoderma embrionale, si sviluppano in modo coordinato durante la pubertà e si atrofizzano "insieme"

durante l'invecchiamento.

La vitamina D è parte del sistema endocrino che può integrare i due apparati. Clinicamente, i livelli di vitamina D sembrano condizionare il tasso di declino funzionale in giovani e meno giovani e, a livello molecolare, sia i muscoli che l'osso esprimono l'enzima alfa-1-idrossilasi facilitando la sintesi locale del 1,25 (OH)D.

Inoltre, regolato da signalling locali e sistemici, l'osso è deposito importante di calcio, essenziale nella contrazione muscolare, morfologia e plasticità.

Viceversa, il muscolo scheletrico sta emergendo come un importante sito di stoccaggio per la vitamina D da dove può diffondersi nella circolazione. L'individuazione, poi, del recettore della vitamina D (VDR) in mioblasti di cellule di ratto nel 1985, ha introdotto nella ricerca altre ipotesi di azione della vitamina D sui tessuti extrascheletrici. Successivamente, infatti, il VDR è stato descritto su cellule del muscolo liscio, del muscolo cardiaco, del fegato, dei polmoni, del colon, delle gonadi, della cute ed è stato isolato anche dal muscolo scheletrico umano.

E' noto, poi, che l'espressione dei VDR muscolari tenderebbe a diminuire con l'età, apparentemente collegando l'involuzione del muscolo anche con la vitamina D.

Le vie attraverso cui la vitamina D esplicherebbe i suoi effetti biologici sul muscolo, sarebbero mediati dall'interazione dell'ormone con il suo recettore (VDR), presente a livello nucleare come parte della via cosiddetta "genomica" e sulla membrana sarcoplasmatica nella via "non genomica".

Nel meccanismo genomico, la vitamina D stimola la proliferazione e la differenziazione delle cellule muscolari attraverso la trascrizione genica a livello del DNA dei mioblasti, inducendo un incremento della sintesi di proteine specifiche del tessuto muscolare, quali la miosina e le proteine leganti il calcio. L'1,25(OH)2D3 induce la traslocazione delle MAPK (Mitogen-activated protein kinases) attivate nel nucleo, che fosforilano i fattori di trascrizione Elk e CREB, coinvolti nell'espressione dei geni che mediano gli effetti dell'ormone sulla proliferazione delle cellule muscolari. La via genomica è coinvolta anche nel processo di differenziazione dei mioblasti in miotubi, che viene favorito dall'attivazione dell'Akt (o Protein kinase B) da parte della vitamina D.

La via non genomica, chiaramente ad azione più rapida, è coinvolta nella regolazione del sistema calcio-mediato collegato alla trasduzione del segnale e induce la crescita delle fibre muscolari scheletriche.

Essa è legata alla sua interazione con un recettore di membrana (mVDR) con conseguente stimolazione della adenilato-ciclastasi e delle fosfolipasi C, D e A2 ed attivazione della cascata delle MAPK (Mitogen-activated protein kinases). Secondo Boland, la 1,25(OH)2D3 eserciterebbe la sua azione a livello muscolare principalmente attraverso la via non-genomica che, agendo sui canali voltaggio-dipendenti SOC/TRCP3 (Store-Operated Ca⁺⁺/TRCP3 Transient Receptor Potential-Canonical) regola i livelli intracellulari di calcio. La carenza di vitamina D potrebbe correlarsi alla debolezza muscolare tramite la riduzione dell'ingresso di calcio all'interno della cellula che altera la contrattilità delle fibre muscolari.

Oltre a ciò, la vitamina D parrebbe associata a diverse altre sostanze prodotte da osso e muscolo, (Myostatina, IGF1, sclerostina,...) suggerendo ulteriori legami indiretti a cross talk.

Questi più recenti collegamenti richiedono ulteriori conferme e suggeriscono linee interessanti di ricerca.

Che la vitamina D influenzi la funzione muscolare è testimoniato da numerosi studi che hanno messo in relazione i livelli sierici di 25(OH)D con outcome specifici del muscolo scheletrico, quali

la forza muscolare e la performance fisica.

Non dobbiamo, però, mai dimenticare i vari "effetti confondenti" (età, nutrizione, comorbidità, alterazioni neuro-motorie e cognitive, livello di attività fisica, ...) che interferiscono in particolar modo con le prestazioni più complesse (controllo dell'equilibrio, cammino, cadute, ...).

Nello studio InCHIANTI, i soggetti con 25(OH)D sierica inferiore ai 30 ng/ml mostravano una forza di prensione significativamente ridotta rispetto ai soggetti con concentrazioni ematiche più alte (>30 ng/ml).

Un'altro studio ha dimostrato che i tempi necessari per alzarsi 5 volte da una sedia o per alzarsi, percorrere 3 metri e tornare a sedersi (TCS: timed chair stands e TUG: timed up and go) sono risultati significativamente peggiorati in un'osservazione di 2 anni e mezzo, soprattutto nei soggetti di sesso femminile con livelli basali di 25(OH)D nel quartile più basso.

Dallo studio emerge anche una correlazione positiva statisticamente significativa tra livelli sierici di 25(OH)D e velocità di cammino a passo veloce in 739 donne anziane (dati corretti x età e vari parametri funzionali).

Importante anche la correlazione tra livelli di vitamina D e outcome riabilitativo dopo frattura di femore ed esiti di stroke (quest'ultimo dato è da approfondire).

Il rapporto tra vitamina D e cadute è mediato dagli effetti sul muscolo (fibre 2) e sulla forza segmentaria.

Vi sono innumerevoli lavori sugli effetti favorevoli della supplementazione (specie nei soggetti con grave ipovitaminosi), anche se recentemente è nato un dibattito in riferimento sia ai "confondenti" clinici e personali sia alla multifattorialità delle cadute.

Anche se gli studi osservazionali su vitamina D e fragilità non hanno definitivamente stabilito un rapporto indipendente, studi sugli effetti di supplementazione di vitamina D hanno evidenziato una influenza positiva sullo stato di fragilità, principalmente attraverso il miglioramento della prestazione fisica. Ulteriori studi sono stati avviati nel tentativo di stabilire il rapporto CAUSALE tra vitamina D e fragilità e di condivisa definizione della stessa "fragilità". Ci sono diverse evidenze che suggeriscono che la vitamina D influenza la regolazione dell'infiammazione nel muscolo scheletrico degli anziani a riposo e dopo l'attività fisica. Il declino età-dipendente dell'attività della 1,25(OH)D agendo sulla citochine proinfiammatorie quali il TNF- α e IL-6, condiziona il contestuale declino della funzione

muscolare e della densità ossea negli anziani indipendentemente dall'attività fisica.

Ci sono alcuni riscontri, poi, che livelli più elevati di 1,25 (OH) D sono in grado di inibire l'aumento del tessuto adiposo sia a livello muscolare (limitando la perdita di forza) che nel midollo osseo.

CONCLUSIONI

1. Osso e muscolo sono strettamente collegati, oltre che per l'aspetto meccanico, anche attraverso diversificate correlazioni endocrine.
2. La vitamina D ha un ruolo fondamentale sulla funzione dei due apparati.
3. Il deficit di vitamina D, specie se importante, condiziona la funzione muscolare, la qualità di vita e l'outcome riabilitativo (specie dopo frattura di femore).
4. La supplementazione di vitamina D si è dimostrata in grado di modificare la performance muscolare, specie nei soggetti gravemente carenti.
5. Da approfondire il ruolo (causale o meno) della vitamina D nella sindrome da fragilità e nella sarcopenia.

BIBLIOGRAFIA

- Christian M. Girgis, Paul A. Baldock, Michael Downes "Vitamin D, muscle and bone: Integrating effects in development, aging and injury", *Molecular and Cellular Endocrinology* 410 (2015) 3-10
- AAVV Position Paper della SIMFER "Vitamina D ed approccio riabilitativo" Vol. 28 - SUPPL. 1 AL N. 1-2014 - GIORNALE ITALIANO DI MEDICINA RIABILITATIVA
- Roger Bouillon, Evelien Gielen, and Dirk Vanderschueren "Vitamin D Receptor and Vitamin D Action in Muscle", *Endocrinology*, (2014), 155(9):3210-3213
- Akira Wagatsuma and Kunihiro Sakuma "Vitamin D Signaling in Myogenesis: Potential for Treatment of Sarcopenia", *Biomed Res Int.* (2014);2014:121254
- Nurdan Korkmaz et al, "The Relationships among Vitamin D Level, Balance, Muscle Strength, and Quality of Life in Postmenopausal Patients with Osteoporosis", *J. Phys. Ther. Sci.* (2014) 26: 1521-1526
- Kerrie M. Sanders et al "Vitamin D Deficiency and its Role in Muscle-Bone Interactions in the Elderly", *Curr Osteoporos Rep* (2014) 12:74-81



Effetti dei progestinici sull'osso

Stefano Lello, Anna Capozzi, Giovanni Scambia

Dipartimento Salute Donna e Bambino, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Riassunto. Dati epidemiologici, clinici e sperimentali analizza il ruolo del progesterone e dei progestinici nei processi di metabolismo scheletrico, come basilari nel rimodellamento osseo, insieme agli estrogeni. Un modello della sinergia tra estrogeni e progesterone è rappresentato dal ciclo mestruale ovulatorio, inteso come momento di attivazione della produzione di tessuto osseo. Si ipotizza quindi in futuro un maggior impiego dei dati di tipo progestinico in base alla tipologia o alla condizione clinica della paziente.

Parole chiave: metabolismo scheletrico, rimodellamento osseo, progestinici

Abstract. Epidemiological, clinical and experimental data analyzes the role of progesterone and progestins in skeletal metabolism processes as basic in bone remodeling, together with estrogens.

A model of synergy between estrogen and progesterone is represented by ovulatory menstrual cycle, as time of activation of the production of bone tissue. It is assumed for the future a greater use of the data of progestin type according to the clinical condition of the patient .

Keywords: skeletal metabolism processes, bone remodeling, progestins

Dati epidemiologici, clinici e sperimentali suggeriscono che il Progesterone (P) abbia un ruolo nel metabolismo scheletrico. Il P sembra avere un ruolo nel tessuto osseo agendo direttamente sul recettore osteoblastico o indirettamente per competizione sul recettore osteoblastico per i glucocorticoidi. Inoltre, appare possibile che il P, agendo sugli osteoblasti pre-stimolati dall'estrogeno che aumenta il legame del P stesso con il recettore progestinico (PR), abbia un ruolo nell'accoppiamento tra il riassorbimento e la formazione ossea. Un modello di questa sinergia tra estrogeni e progesterone sulla attività dei compartimenti di rimodellamento osseo è rappresentato da ciò che si verifica durante un ciclo mestruale ovulatorio. Un aumento del livello degli estrogeni in fase preovulatoria può invertire il processo di riassorbimento che si verifica in un compartimento di rimodellamento osseo quando i livelli degli ormoni sessuali sono bassi al momento del flusso mestruale, ponendo così l'unità di rimodellamento osseo in una condizione tale da ricominciare una fase di formazione quando il P presenta un picco nella fase medio-luteale. E' importante considerare come il processo ovulatorio possa essere visto

come un momento di attivazione della produzione di tessuto osseo^[1]. In tale visione, la osteoporosi postmenopausale potrebbe essere considerata non solo come una patologia da carenza estrogenica, ma anche da carenza progestinica, stante l'effetto antigluco corticoide del P. Inoltre, diversi tipi di progestinici, tra i quali P, dydrogesterone, 20 α -diidrossididrogesterone, medrossi-progesterone acetato (MPA), e ciproterone acetato (CPA) sono in grado di stimolare la mitogenesi e la differenziazione di cellule simili agli osteoblasti normali di soggetto adulto (normal adult human osteoblast-like, HOB cells) ottenute da espunti ossei trabecolari, come dimostrato nel 1994 dallo studio di Verhaar et al^[2]. In questo studio non venivano rilevate differenze nella attività di stimolo sulla attività osteoblastica tra i progestinici più puri come diidrogesterone e 20 α -diidrossididrogesterone. Le altre attività, oltre quella progestinica, di tipo ormonale, esercitate da molecole come MPA (androgenica e glucocorticoide) o CPA (antiandrogenica) non sembravano avere impatto sulla attività e sul grado di stimolo esercitati a livello osteoblastico; coerentemente con lo stimolo sulla attività osteoblastica, in questo studio era rilevato

anche un aumento della fosfatasi alcalina quale marker della attività osteoblastica associato alla attività dei progestinici. Inoltre, l'effetto dei progestinici sulla attività osteoblastica era dimostrabile in un ampio spettro di concentrazioni, verosimilmente in rapporto ad una rapida saturazione del basso numero di recettori presenti nelle cellule HOB^[3]; peraltro, negli osteoblasti umani l'estrogeno è in grado di indurre PR, venendo così a realizzare una sinregia tra estrogeni e progestinici^[3]. In maniera interessante, il P ha dimostrato di stimolare la differenziazione dell'osteoprogenitore nei ratti femmine verso la linea delle cellule ossee^[4]. L'Insulin-like growth factor-binding protein-5 (IGFBP-5) viene prodotto dagli osteoblasti ed è in grado di potenziare lo stimolo mitogeno nelle colture di osteoblasti. Il P aumenta l'espressione dell'IGFBP-5 negli osteoblasti umani normali ed aumenta la trascrizione di IGFBP-5 nelle cellule di osteosarcoma umano^[5]. Il progesterone modulerebbe negativamente lo stimolo in senso apoptotico mediato dal TNF- α sugli osteoblasti, quindi prolungando la sopravvivenza di queste cellule ossee^[6]. Anche per ciò che riguarda gli osteoblasti, analogamente a quanto si verifica in altri tessuti, gli estrogeni sono in grado di indurre i recettori per il P, configurando una sorta di effetto sinergico combinato e coordinato di estrogeni e progesterone sul tessuto osseo^[7]; in tal senso, il recettore estrogenico di tipo alfa (ER- α) sarebbe più potente della forma beta (ER- β) nella azione estrogenica di induzione del PR a livello osteoblastico. Il Transforming Growth factor-beta (TGF- β) è secreto dagli osteoblasti ed ha un effetto di tipo anabolico attraverso la sua attività sulla proliferazione/differenziazione osteoblastica e sulla sintesi di matrice ossea; inoltre, la capacità del P di aumentare la formazione ossea appare essere esercitata da un effetto sugli osteoblasti; in tal senso, una azione diretta del P sugli osteoblasti appare essere mediata da un aumento della espressione di alcune isoforme del TGF- β ^[8]. A dosi farmacologiche, il MAP, nonostante non si stato implicato con sicurezza in una perdita ossea, in dipendenza della sua residua attività di tipo glicocorticoide, con interazione significativa con i recettori glucocorticoidi (GC receptor), potrebbe determinare anche attraverso tale via una perdita di tessuto osseo^[9]. Zhang P e Zhong M^[10] hanno dimostrato come il P sia in grado di promuovere la formazione ossea e di rallentare la degradazione della matrice ossea inibendo la attività delle matrix metalloproteinasi. I progestinici

androgenici noretisterone e levonorgestrel, attraverso i loro 3 β ,5 α - e 3 α ,5 α -tetraidro derivati, inducono la proliferazione e la differenziazione degli osteoblasti con una potenza maggiore delle loro molecole progenitrici, mimando gli effetti dell'estradiolo^[11]. Tutti questi dati mostrano come il progesterone ed i progestinici siano in grado di modulare i processi del rimodellamento osseo, e come siano alla base della salute dell'osso, insieme agli estrogeni. In futuro, sarà interessante sempre più scegliere un dato tipo di progestinico in base alla tipologia della paziente e/o alla condizione clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Prior JC. Progesterone as a bone-trophic hormone. *Endocr Rev.* 1990 May;11(2):386-98.
2. Verhaar HJJ, Damen CA, Duursma SA, Scheven BAA. A Comparison of the Action of Progestins and Estrogens on the Growth and Differentiation of Normal Adult Human Osteoblast-like Cells In Vitro. *Bone* 1994; 15(3): 307-311.
3. Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, Graham ML, Mann KG, Spelsberg. TC, Riggs, BL. Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 241:84-86; 1988.
4. Ishida Y, Heershe JNM. Progesterone Stimulates Proliferation and Differentiation of Osteoprogenitor Cells in Bone Cell Populations Derived From Adult Female but not From Adult Male Rats. *Bone* 1997; 20(1):17-25.
5. Boonyaratanakornkit V, Strong DD, Mohan S, et al. Progesterone Stimulation of Human Insulin-like Growth Factor-binding Protein-5 Gene Transcription in Human Osteoblasts Is Mediated by a CACCC Sequence in the Proximal Promoter. *J Biol Chem* 1999; 274(37): 26431-26438.
6. Vegeto E, Pollio G, Pellicciari C, Maggi A. Estrogen and progesterone induction of survival of monoblastoid cells undergoing TNF- α -induced apoptosis. *FASEB J.* 1999; 13: 793-803.
7. Rickard DJ, Waters KM, Ruesink TJ, et al. Estrogen Receptor Isoform-Specific Induction of Progesterone Receptors in Human Osteoblasts. *JBMR* 2002; 17(4): 580-592.
8. Luo XH, Liao EY, Su X. Progesterone upregulates TGF- β Isoforms (b1, b2, and b3) Expression in Normal Human Osteoblast-like Cells. *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 329-334).
9. Ishida Y, Heershe JNM. Pharmacologic Doses of Medroxyprogesterone May Cause Bone Loss Through Glucocorticoid Activity: An Hypothesis. *Osteoporos Int* (2002) 13:601-605.
10. Zhang P, Zhong M. Effects of 17 β -estradiol and progesterone on the expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in rat osteoblasts. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2001;21(12):929-931.
11. Enriquez J, Lemus AE, Chimal-Monroy J, et al. The effects of synthetic 19-norprogestins on osteoblastic cell function are mediated by their non-phenolic reduced metabolites *Journal of Endocrinology* 2007; 193: 493-504.

Osteoporosi maschile

Massimiliano Rocchietti March, Paolo Falaschi

UO Geriatria - Facoltà di Medicina e Psicologia - Sapienza, Roma

Riassunto. L'osteoporosi è una malattia caratterizzata da una riduzione della componente proteica e minerale dell'osso, con conseguente alterazione della microstruttura dello scheletro. Esistono varie forme di osteoporosi. Il tipo più frequente colpisce il sesso femminile ed è definito postmenopausale; l'osteoporosi non è però una malattia esclusiva del sesso femminile. Si è sempre ritenuto che il sesso maschile avesse una struttura ossea più resistente rispetto alla donna e che quindi, nel corso degli anni, fosse più protetto dalla lenta e progressiva perdita di massa ossea. Tuttavia, sebbene durante il corso della vita l'uomo non presenti una modificazione ormonale critica nota con conseguenze rapide sull'osso, come accade invece nella donna in menopausa, nella tarda età il rischio di essere affetto da osteoporosi aumenta notevolmente anche nel sesso maschile. Studi recenti indicano che, negli USA, più di 4,5 milioni di uomini sono colpiti da osteoporosi, circa 100.000 di questi muoiono ogni anno a causa delle complicanze della malattia. L'osteoporosi maschile è ancora poco conosciuta e, di conseguenza, la sua epidemiologia è basata su stime di massima. Si tratta comunque di un fenomeno che tende sempre più a espandersi in rapporto soprattutto al progressivo invecchiamento della popolazione.

Parole chiave: osteoporosi maschile, rischio di frattura, linee guida

Abstract. Osteoporosis is characterized by bone organic and inorganic matrix reduction, with skeletal architecture alteration. Various types of osteoporosis exist; most frequently women are affected and this is defined as post-menopausal osteoporosis; however this is not a disease exclusively regarding women; it has always been believed that men are equipped with a more resistant skeletal structure in comparison to women; however, although men do not experience so dramatic hormonal changes such as women during menopause, osteoporosis risk increases with ageing also in men. Recent studies show that in USA more than 4,5 millions of men are affected by osteoporosis and about 100.000 die every year for disease complications. Male osteoporosis is underestimated and many aspects of pathogenesis are not yet clarified. Its prevalence is anyhow increasing as a consequence of population ageing process.

Keywords: male osteoporosis, fracture risk, treatment, guidelines, diagnosis

INTRODUZIONE

L'osteoporosi è una patologia ben conosciuta nel sesso femminile soprattutto per quanto riguarda la forma post-menopausale e quella secondaria all'uso di corticosteroidi. Tuttavia l'osteoporosi è una patologia di particolare rilevanza clinica anche nel maschio, soprattutto per l'elevata morbilità e mortalità dopo una frattura e, nonostante negli ultimi anni siano stati fatti rilevanti progressi in termini eziopatogenetici, le informazioni sull'osteoporosi maschile sono ancora limitate e dipendenti dagli studi condotti su popolazioni femminili, con ovvie limitazioni e approssimazioni^[1].

EPIDEMIOLOGIA

Il 30% di tutte le fratture di femore e il 20% di tutte le fratture vertebrali avviene nel sesso maschile e l'incidenza di fratture vertebrali è circa la metà rispetto a quelle delle donne^[2]. Tuttavia, sia la morbilità che la mortalità dopo una frattura di vertebra o di femore sono significativamente maggiori nel sesso maschile.

CLASSIFICAZIONE

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da una modificazione della microarchitettura del tessuto osseo, tale da determinare una maggiore fragilità e un conseguente aumentato rischio di frattura

(Organizzazione Mondiale della Sanità). In base alle cause e alla patogenesi, l'osteoporosi maschile può essere classificata in primaria o secondaria. L'osteoporosi primaria identifica quei casi in cui non si riconosce un'etiopatogenesi precisa. La forma più comune è tuttavia quella secondaria al contrario di quello che si verifica nella donna. In particolare tra le cause di osteoporosi secondaria l'ipogonadismo, l'abuso di alcool e l'uso di corticosteroidi rendono ragione di circa il 40-50% dei casi; seguono il mieloma multiplo, l'iperparatiroidismo e il malassorbimento^[3].

DIAGNOSI

La diagnostica dell'osteoporosi maschile richiede lo studio di alcuni elementaristici e laboratoristici caratteristici. L'anamnesi clinica e lo studio dell'obiettività dovrebbero indagare l'eventuale presenza di abuso alcolico o di condizioni compatibili con ipogonadismo, endocrinopatie o neoplasie e sono di solito sufficienti per identificare le cause più frequenti. L'utilizzo degli esami biochimici di I e, se necessari, di II livello permette di documentarle pressoché tutte^[4].

Esami ematochimici

Gli esami biochimici di I livello generalmente suggeriti sono: calcemia, fosforemia, creatinemia, fosfatasi alcalina, funzionalità epatica, emocromo con formula, calciuria delle 24 ore, VES, elettroforesi sieroproteica, testosterone e 25idrossi-vitamina D. Gli esami di II livello, da valutare sulla base anche del quadro clinico-anamnestico, sono: TSH, PTH, anticorpi anti-transglutaminasi, test di Nugent.

Densitometria Ossea

La valutazione della BMD mediante densitometria assiale a raggi X a doppia energia (Dual X-ray Absorptiometry o DXA) è l'esame principe per la diagnosi di osteoporosi che, secondo le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, è definita come un valore di BMD con T-score < -2.5 rispetto a soggetti giovani-adulti maschi (picco di massa ossea). Va ricordato che tale soglia è stata assunta per convenzione da studi condotti su popolazioni femminili in assenza di dati altrettanto consistenti negli uomini. Tale assunto rappresenta una buona approssimazione rispetto alla realtà, ma comporta ovvi limiti. E' possibile, infatti, che per un T-score < -2.5 il rischio di frattura in un uomo sia superiore rispetto a quello delle donne, per effetto per esempio della differente struttura ossea nei due sessi. Questo farebbe ipotizzare, fra l'altro, una sottostima del dato

attuale di prevalenza dell'osteoporosi maschile basato sulla BMD. La DXA andrebbe eseguita in maschi con una o più delle seguenti condizioni:

- pregressa frattura da fragilità (per una conferma diagnostica);
- età >60 anni;
- uno o più fattori di rischio (ritardo puberale, ipogonadismo, iperparatiroidismo, ipertiroidismo, broncopneumopatia cronica ostruttiva, uso di glucocorticoidi o analoghi dell'LHRH, abuso di alcool o fumo). L'utilizzo degli algoritmi per il rischio fratturativo (FRAX, DeFRA), facilmente reperibili sul web, può essere di aiuto per la selezione dei pazienti da sottoporre alla DXA.

La valutazione della BMD mediante tecnica ad ultrasuoni (QUS), come per le donne, non è conclusiva né per la diagnosi né per il monitoraggio terapeutico^[3,4,5].

Esami radiologici

L'RX del rachide è utile per identificare la presenza di fratture vertebrali. Pertanto l'esame andrebbe eseguito in caso di sospetto clinico (es. dolore dorso-lombare improvviso, riferita o documentata riduzione in altezza, accentuazione patologica delle curvature del rachide ecc.). La RMN del rachide è utile per differenziare una frattura vertebrale recente da una consolidata o identificare vertebre non ancora deformate, ma ad alto rischio di cedimento, attraverso la documentazione dell'edema osseo. È da riservare pertanto a condizioni particolari, per esempio in caso di persistente dolorabilità del rachide. La TC può essere utile a completamento degli esami radiologici precedenti, in particolare per escludere, se indicato, la presenza di lesioni osteolitiche (angiomi, metastasi, ecc.).

TERAPIA

La terapia si basa su approcci farmacologici e non^[1,3,4,5]. I dati concernenti il trattamento farmacologico nel maschio sono meno consistenti di quelli ottenuti nelle donne.

Terapia non farmacologica

È evidente che il primo approccio non-farmacologico, ove possibile, è la rimozione dei fattori di rischio (sospensione del fumo, riduzione dell'assunzione di alcool, sospensione di terapia cortisonica o con LHRH analoghi, ecc.). Inoltre, benché non sostenuto da dati di evidence based medicine molto convincenti, c'è accordo nel suggerire una regolare attività fisica aerobica (es. 20-30 minuti/die o 30-40 minuti per 3-4 volte alla settimana) con carico moderato.

Terapia farmacologica

Qualsiasi scelta terapeutica deve comprendere un adeguato apporto di calcio (1000-1200 mg/die) e vitamina D (800-1000 UI/die), come anche nell'osteoporosi post-menopausale.

Terapia ormonale sostitutiva. Il trattamento con testosterone a scopo sostitutivo in pazienti ipogonadici si è dimostrato efficace nel migliorare la BMD e rappresenta, pertanto, il trattamento di prima scelta, anche se non ci sono ancora dati consistenti riguardanti la prevenzione delle fratture. L'associazione con bisfosfonati (alendronato e risedronato) potenzia l'effetto sulla BMD, ma il suo utilizzo è da limitare, almeno all'inizio, a soggetti ad alto rischio fratturativo^[3]. La terapia estrogenica è da limitare ai rarissimi casi di deficit congenito di estrogeni (off label)^[6].

Bisfosfonati. Alendronato, risedronato e zoledronato sono risultati efficaci nel migliorare la BMD femorale e vertebrale anche nei maschi. Molti studi hanno valutato l'efficacia dell'alendronato negli uomini con osteoporosi. Le più recenti scoperte hanno confermato studi precedenti per quanto riguarda il miglioramento della BMD e la riduzione dei markers del turnover osseo. La riduzione del rischio di frattura è stata dimostrata in uno studio eseguito su uomini con ipogonadismo o eugonadismo (livelli di testosterone normali). L'incidenza di fratture vertebrali radiologicamente dimostrate è stata dello 0,8% nei pazienti trattati con alendronato rispetto al 7,1% dei controlli. L'analisi costo-efficacia supporta inoltre l'uso di alendronato negli uomini con osteoporosi primaria che sono ad alto rischio di frattura. Il risedronato ha dimostrato di aumentare i valori di BMD, in uno studio non in cieco, ha dimostrato di ridurre l'incidenza di fratture vertebrali nell'osteoporosi primaria maschile. Infine la terapia con ibandronato per via endovenosa (e.v.) mensile ha dimostrato di migliorare la BMD e i valori dei markers del turnover osseo negli uomini affetti da osteoporosi. Negli uomini trattati con terapia di deprivazione androgenica (androgen deprivation therapy, ADT), il pamidronato e.v. ha dimostrato di ridurre la perdita ossea. Il bifosfonato somministrato per via e.v. più studiato negli uomini è l'acido zoledronico, ed ha dimostrato di migliorare la BMD e ridurre l'incidenza di entrambe le fratture vertebrali e non vertebrali negli uomini con osteoporosi primaria. L'acido zoledronico ha anche migliorato la BMD negli uomini che ricevono ADT e GC^[1,3,4].

Teriparatide. Anche nel maschio come nelle

donne, aumenta la BMD vertebrale e femorale e riduce il rischio di frattura vertebrale, sia nelle osteoporosi idiopatiche che da glucocorticoidi.

Ranelato di stronzio. E' stata approvata l'indicazione al trattamento dell'osteoporosi negli uomini ad aumentato rischio di frattura.

Denosumabun anticorpo monoclonale completamente umano che rappresenta un'alternativa alla terapia con bisfosfonati. Il Denosumab ha dimostrato di migliorare la BMD negli uomini con osteoporosi primaria, e di migliorare la BMD e ridurre l'incidenza di fratture vertebrali negli uomini che assumono ADT. In uno studio su uomini e donne giapponesi affetti da osteoporosi, il denosumab è stato capace di ridurre significativamente del 66% in 2 anni l'incidenza di nuove fratture vertebrali o il peggioramento delle vecchie fratture^[1,7]. Alquanto dibattuto dalle diverse società scientifiche è il momento di inizio della terapia. In Italia è di aiuto la nota AIFA 79 per la rimborsabilità dei farmaci. Nei pazienti che non rientrano nei criteri della nota 79 la scelta andrà valutata sulla base della BMD vertebrale o femorale (T score < -2.5 in Europa, T score < -2 negli USA) e della presenza di fattori di rischio. Infine di supporto per la decisione se trattare sono gli algoritmi per la valutazione del rischio disponibili sul web (DeFra, FRAX), per i quali sono stati da alcuni suggeriti anche valori soglia di trattamento (es. in USA se rischio a 10 anni ≥ 20% per ogni frattura e ≥3% per la frattura femorale)^[2]. Un altro punto molto discusso è se preferire un farmaco rispetto ad un altro. Per dare una risposta a questa domanda avremmo bisogno di studi di confronto diretto che valutino il rischio fratturativo: ad oggi non sono disponibili e difficilmente verranno effettuati per i costi che richiederebbero. Nel maschio esistono solo studi di non inferiorità fra teriparatide e alendronato nel trattamento dell'osteoporosi da cortisone. Pertanto, nella scelta del farmaco si deve dare la priorità in primo luogo a quelli approvati dalle agenzie regolatorie (in Italia: alendronato, risedronato, zoledronato, teriparatide e ranelato di stronzio e recentemente denosumab). Il trattamento deve essere il più possibile personalizzato, al fine di ottimizzare la compliance del paziente, tenendo conto della presenza di comorbidità, del costo o delle modalità di assunzione del trattamento, ecc. In altri termini si potrebbe rispondere alla domanda dicendo che "il farmaco migliore, fra quelli con documentata efficacia, è quello che il paziente riuscirà ad assumere con regolarità". In questa ottica la recente introduzione del denosumab fra i

farmaci rimborsabili anche nel maschio apre prospettive di grande interesse per il trattamento dell'osteoporosi maschile.

BIBLIOGRAFIA

1. Giusti A, Bianchi G. Male osteoporosis. *Reumatismo*, 2014; 66: 136-43.
2. Willson T, Nelson SD, Newbold J et al. The clinical epidemiology of male osteoporosis: a review of the recent literature. *Clinical Epidemiology*, 2015; 7: 65-76.
3. Rocchietti March M, Pisani D, Aliberti G. Male osteoporosis. *Minerva Endocrinol.*, 2009; 34: 195-202.
4. Società Italiana Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS): Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi.
5. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, et al. Osteoporosis in men: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97: 1802-22.
6. Khosla S. Update on estrogens and the skeleton. *J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95: 3569-77
7. Ebeling P. L'osteoporosi maschile. IOF report 2014 In: Mitchell P. (Ed.) Synthesis Medical limited and University of Derby, UK.

Update sul trattamento a lungo termine con bisfosfonati

Renata Caudarella¹, Elisabetta Rizzoli², Cristiano Maria Francucci³

¹GVM Care and Research - Casa di Cura Villalba, Bologna; ²Medicina Interna Prof. Borghi, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche DIMEC, Policlinico S.Orsola-Malpighi; ³Istituto Nazionale di Ricovero e Cura per Anziani (INRCA- IRCCS), Dipartimento di Post Acuzie Continuità Assistenziale - UOC di Medicina di Riabilitazione, Gruppo Villa Maria Care & Research - San Pier Damiano Hospital - Faenza (Ravenna)

Riassunto. L'osteoporosi è una malattia cronica che richiede un trattamento a lungo termine. Tuttavia sono scarsi e non sempre concordanti i dati della letteratura sulla durata del trattamento e sui criteri da usare per interromperlo o riprenderlo. I bisfosfonati sono i farmaci più prescritti per il trattamento dell'osteoporosi e di altre malattie dello scheletro (Osteogenesi imperfetta, malattia di Paget) come pure per la prevenzione di eventi scheletrici avversi in alcune malattie neoplastiche (mieloma multiplo, cancro della mammella e della prostata). Studi clinici randomizzati controllati ed osservazionali hanno dimostrato che il trattamento con i bisfosfonati per più di 3 anni, induce un aumento della densità minerale ossea ed una persistente riduzione del rischio di frattura. Altri effetti benefici dei bisfosfonati includono la riduzione del dolore nei pazienti con metastasi ossee e una potenziale riduzione della mortalità. L'uso cronico dei BPs è stato associato con eventi avversi severi: osteonecrosi dei mascellari, fratture atipiche, disturbi gastrointestinali e fibrillazione atriale. Poiché la prevalenza degli eventi avversi è bassa, il profilo di tollerabilità dei bisfosfonati nel trattamento a lungo termine resta favorevole. La durata e la potenziale sospensione del trattamento devono essere calcolati per ogni singolo paziente, basandosi sulla risposta alla terapia, sull'entità del rischio di frattura e sulla presenza di altre comorbilità.

Parole chiave: osteoporosi; bisfosfonati, rischio di frattura, eventi avversi, durata del trattamento.

Abstract. Osteoporosis is a chronic disease requiring long-term treatment. The harm/benefit relationship and constant updating regarding these drugs are crucial in the day-to-day decision-making in clinical practice. However, there is little agreement regarding optimal treatment duration and what criteria should be used for treatment discontinuation and resumption. Bisphosphonates are the most common drugs prescribed for the treatment of osteoporosis as well as for other bone diseases, such as Osteogenesis imperfect and Paget's disease, and for prevention of the adverse skeletal effect observed in some neoplastic diseases, namely multiple myeloma, and prostate and breast cancer. Randomized clinical trials and observational studies have shown that long-term treatment with bisphosphonate for more than 3 years, induced both an increase in bone mineral density and a persistent antifracture effect. Other beneficial effects include pain reduction in patients with bone metastasis and a potential decrease in mortality. However, the chronic nature of the above-mentioned disorders involves long-term treatment which can be associated with adverse effects including an increased risk of atypical femur fractures, osteonecrosis of the jaw, gastrointestinal side effects and atrial fibrillation. Because the prevalence of these side effects is low, the safety profile of bisphosphonates in the long-term remains favorable. The duration and potential discontinuation of treatment should be personalized for each patient based on their response to therapy, fracture risk and comorbidities.

Keywords: Osteoporosis, bisphosphonates, fracture risk, adverse events, duration of treatment

L'osteoporosi è una malattia dello scheletro caratterizzata da una riduzione della massa ossea e della resistenza ossea, che porta ad un aumento del rischio di frattura. Numerosi autori hanno osservato un aumento della mortalità 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 attuali terapie

farmacologiche hanno come scopo principale la riduzione delle fratture, mediante l'inibizione del riassorbimento osseo o la stimolazione della osteoformazione. Sebbene tutti i farmaci antiassorbitivi abbiano dimostrato una riduzione del rischio di frattura e/o un aumento della densità minerale ossea (BMD) nei trials clinici registrativi per l'osteoporosi post-menopausale, questi studi hanno una durata in media non superiore a 3-4 anni. Poiché il numero

delle fratture di femore aumenta con l'età passando dal 6,6% che si osserva nelle donne di età compresa tra 55 e 59 anni, al 34% nei soggetti di età ≥ 85 anni, è necessaria una prevenzione a lungo termine delle fratture, prolungando la terapia oltre i 3 anni. Una serie di quesiti si pongono di conseguenza nella pratica clinica relativi alla durata del trattamento, all'utilizzo di eventuali periodi di sospensione, all'individuazione di criteri per riprendere il trattamento, alla possibile comparsa di effetti collaterali e avventi avversi severi legati al trattamento cronico. I bisfosfonati (BP) sono i farmaci più prescritti per il trattamento dell'osteoporosi; dati recenti indicano che nell'Unione Europea il loro impiego nei pazienti di età maggiore dei 50 anni è del 5%; ma i BP sono anche i farmaci più usati nei soggetti anziani come dimostrato in uno studio danese, in cui il loro uso era del 12% nelle donne di 75 anni di età e del 17% in quelle di 85 anni. I BP sono usati anche nei pazienti in terapia con glicocorticoidi o con interessamento neoplastico dello scheletro (mieloma multiplo, metastasi ossee secondarie a carcinoma della mammella o della prostata. Ancora i BP sono usati nei pazienti con osteogenesi imperfetta e malattia di Paget.

I bisfosfonati (BP) agiscono riducendo il turnover osseo mediante l'inibizione dell'attività osteoclastica. La modalità di azione dei BP è diversa a seconda che vengano utilizzati BP non azotati, o BP azotati. I primi, come il clodronato, inducono l'apoptosi degli osteoclasti mediante la generazione di analoghi citotossici dell'ATP. Viceversa, i BP azotati agiscono interferendo con l'enzima farnesil-pirofosfato sintetasi. I BP azotati attualmente in uso per il trattamento dell'osteoporosi (alendronato, risedronato, ibandronato e acido zoledronico) presentano sia un diverso grado di inibizione dell'enzima farnesil pirofosfato sintetasi sia una diversa affinità per i siti di legame dell'idrossiapatite. I BP sono stati studiati in trials clinici randomizzati (RCTs) della durata di almeno 3 anni, che avevano come endpoint primario la riduzione delle fratture. Gli studi dell'alendronato, risedronato e acido zoledronico sono poi stati prolungati per valutare gli effetti a lungo termine di questi farmaci. Negli studi registrativi è stata dimostrata la riduzione delle fratture vertebrali per tutti i BP (alendronato 50%, Risedronato 40-50%, Ibandronato 50-60%, Acido Zoledronico 70%) mentre una riduzione del rischio di fratture di femore è stata osservata solo per l'alendronato 51% e per l'acido zoledronico 41%. Anche negli studi di estensione

(studio FLEX per l'alendronato, studio di estensione a 7 anni per il risedronato e a 6 anni per l'acido zoledronico) è stata confermata l'efficacia dei BP sulla riduzione delle fratture. Infine negli studi di confronto (MTC) l'acido zoledronico si è dimostrato il più efficace nel ridurre le fratture vertebrali (numero di fratture inferiore del 40%); viceversa, la riduzione delle fratture non vertebrali era confermata solo per il risedronato. Nonostante la riduzione del rischio di frattura dimostrata nei RCT e negli studi di confronto, i risultati ottenuti nella pratica clinica appaiono meno ottimistici. Una possibile spiegazione può essere legata al diverso grado di aderenza alla terapia, elevato nei pazienti arruolati nei RCTs, e scarso viceversa nei pazienti ambulatoriali. Negli studi di estensione FLEX and HORIZON PTF sono stati presi in considerazione non solo gli effetti anti-fratturativi nel lungo termine, ma anche il residuo effetto protettivo contro le fratture dopo la sospensione del trattamento. Entrambi gli studi hanno dimostrato che la continuazione del trattamento con alendronato e acido zoledronico per più di 5 o 3 anni rispettivamente, si accompagnava a una persistente riduzione del rischio di fratture vertebrali. Poiché una riduzione del rischio di frattura persisteva anche dopo 5 anni dalla sospensione della terapia con alendronato e dopo 3 anni dalla sospensione del trattamento con acido zoledronico, si è posto il problema se in questi pazienti non sia possibile prevedere una interruzione della terapia, senza aumentare il rischio di frattura. Un secondo quesito si è posto inevitabilmente sulla durata della interruzione e su quali parametri basarsi per definirla. Sia le analisi post hoc del FLEX sia lo studio a lungo termine con acido zoledronico suggeriscono che i pazienti che mantengono una riduzione della BMD del collo del femore (T-score $< -2,5$) dopo 3-5 anni di terapia presentano un aumentato rischio di fratture vertebrali per cui sarebbe opportuno continuare la terapia. Anche quando durante il trattamento compaiono nuove fratture vertebrali si dovrebbe continuare l'assunzione del farmaco. Viceversa, nei pazienti con un T-score $> -2,5$ dopo 3-5 anni di terapia si può prendere in considerazione l'interruzione del trattamento. I risultati delle analisi post hoc sia dell'acido zoledronico sia dell'alendronato che mostrano la presenza di una correlazione tra basso valore della BMD e rischio di frattura, suggeriscono di monitorare la BMD e il rischio di frattura annualmente od ogni due anni. Un altro parametro da utilizzare potrebbe essere l'andamento dei markers del

turnover osseo che indica l'effetto residuo dei bisfosfonati nei pazienti che hanno sospeso la terapia. In presenza di una significativa riduzione della BMD (approssimativamente il 3-5% a seconda delle regioni di interesse) o di un aumento dei markers del turnover osseo (modificazioni significative di circa il 25-30%) è plausibile ipotizzare che l'effetto della precedente terapia con BP si stia esaurendo, e si potrebbe quindi prendere in considerazione una ripresa della terapia.

L'efficacia della terapia con bisfosfonati può essere controbilanciata dalla comparsa; di effetti collaterali o di eventi avversi severi. Negli studi di estensione non sono stati descritti effetti collaterali o avventi avversi inaspettati, per cui il profilo di sicurezza dei bisfosfonati rimane favorevole anche nel lungo termine. Per tutti i BP viene raccomandata cautela o addirittura viene segnalata una loro controindicazione nei pazienti con riduzione della funzione renale (GFRc <30 o 35 ml/min). Tra gli eventi avversi scheletrici viene riportata la necrosi del mascellare (ONJ) con un basso rischio di comparsa nei pazienti osteoporotici trattati a lungo con BP; questo evento risulta viceversa più frequente nei soggetti con tumori o trattati con glicocorticoidi. Un'altra complicanza è rappresentata dalle fratture atipiche femorali la cui incidenza è bassa anche dopo trattamenti a lungo termine con BP. Tra gli eventi avversi severi extrascheletrici vanno segnalati quelli gastrointestinali e cardiovascolari. Una meta-analisi per valutare gli effetti dei BP sugli eventi avversi cardiovascolari non ha fornito indicazioni che il trattamento con i BP possa influire in maniera significativa sulla loro comparsa. Solo il rischio di fibrillazione atriale sembra modestamente aumentato nei trattamenti con acido zoledronico, anche se lo studio statistico non ha fornito dati conclusivi.

L'uso di BP è stato associato con eventi avversi quali ulcere esofagee, esofagiti ed emorragie del tratto gastrointestinale superiore; numerosi case reports hanno segnalato il rischio della possibile insorgenza di carcinoma dell'esofago nei pazienti trattati con alendronato o altri BP. Viceversa studi osservazionali e meta-analisi di studi internazionali non hanno confermato questa associazione.

In conclusione l'osteoporosi è una malattia cronica che richiede un trattamento a lungo termine. Tuttavia sono scarsi e non sempre concordanti i dati della letteratura sulla durata del trattamento e sui criteri da usare per interromperlo o riprenderlo. I BP sono i farmaci

più prescritti per il trattamento dell'osteoporosi. Studi clinici randomizzati controllati ed osservazionali hanno dimostrato che il trattamento con i BP per più di 3 anni, induce un aumento della densità minerale ossea ed una persistente riduzione del rischio di frattura. L'uso cronico dei BP è stato associato con eventi avversi severi: osteonecrosi dei mascellari, fratture atipiche, disturbi gastrointestinali e fibrillazione atriale. Poiché la prevalenza degli eventi avversi è bassa, il profilo di tollerabilità dei bisfosfonati nel trattamento a lungo termine resta favorevole. La durata e la potenziale sospensione del trattamento devono essere calcolati per ogni singolo paziente, basandosi sulla risposta alla terapia, sull'entità del rischio di frattura e sulla presenza di comorbidità.

BIBLIOGRAFIA

- Reyes C, Hitz M, Pietro-Alhambra and Abrahamsen B. Risks and benefits of bisphosphonate therapies. *J Cell Biochem* 2015 June 20 DOI 10:1002/jcb.25266
- Erik F. Eriksen, Díez-Pérez A, Boonen S. Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: A systematic review. *Bone* 2014; 58: 126-135.
- Frost SA, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, et al. Excess mortality attributable to hip-fracture: a relative survival analysis. *Bone*. 2013;56(1):23-9.
- Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int* 2008;19:733-59.
- Boonen S, Ferrari S, Miller PD, Eriksen EF, et al. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk-a perspective. *J Bone Miner Res*. 2012 May;27(5):963-74.
- McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med* 2013;126: 13-20.
- Khan AA, Morrison A, Hanley DA. et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015 Jan;30; dosi :3-23
- Oh YH, Yoon C, Park SM. Bisphosphonate use and gastrointestinal tract cancer risk: meta-analysis of observational studies. *World J Gastroenterol*. 2012 Oct 28;18(40):5779-88).



Patologie metaboliche dell'osso ed infezione da HIV

Fabio Vescini

SOC Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliero-Universitaria Santa Maria della Misericordia di Udine, 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 antiretrovirali

Abstract. In recent years, observations on the wide existing cases allowed to include the HIV infection among the causes of secondary osteoporosis. The osteo-toxic action appears to be exercised both by the HIV virus, both from antiretroviral therapies, in particular from HAART. Independently of eziopatogenesi, very variable prevalence of osteopenia and osteoporosis is given. Some authors reported percentages of osteopenia equal to 3% while others reported more than 80% of cases of osteopenia and osteoporosis. This large variability is likely be correlated to different studied bone sites, lumbar spine or femur, mainly consisting respectively of trabecular bone or cortical bone. Measurement of bone mineral density (BMD) will be therefore, different, if conducted on the spine or femur. Though HIV is already framed as secondary osteopathy, laboratory tests may provide additional useful information. The markers of bone turnover, in fact, increase the positive predictive power of BMD on fracture risk. Furthermore, in a previous work the response of bone resorption markers to a antiresorptive therapy was shown to be earlier compared to that measurable with BMD. It therefore evident that, at least in the subjects that will be treated with bisphosphonates, the dosing of the markers of bone turnover plays an important role.

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 una 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 comorbidità, 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 osteblatica. 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- α 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- α e della IL-1 β , 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- α -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

- Levy JA. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. *Aids* 2009;23:147-60.
- Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *Aids* 2006;20:2165-74.
- 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.
- Ray S, Fatima Z, Saxena A. Drugs for AIDS. *Mini Rev Med Chem*;10:147-61.
- 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.
- Moore AL, Vashisht A, Sabin CA et al. Reduced bone mineral density in HIV-positive individuals. *Aids* 2001;15:1731-3.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Borderi M, Gibellini D, Vescini F et al. Metabolic bone disease in HIV infection. *Aids* 2009;23:1297-310.
- 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.
- 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.
- Labat ML. Retroviruses and bone diseases. *Clin Orthop Relat Res* 1996:287-309.
- Leads from the MMWR. Transmission of HIV through bone transplantation: case report and public health recommendations. *Jama* 1988;260:2487-8.
- Buck BE, Resnick L, Shah SM, Malinin TI. Human immunodeficiency virus cultured from bone. Implications for transplantation. *Clin Orthop Relat Res* 1990:249-53.
- Roder W, Muller H, Muller WE, Merz H. HIV infection in human bone. *J Bone Joint Surg Br* 1992;74:179-80.
- Mellert W, Kleinschmidt A, Schmidt J et al. Infection of human fibroblasts and osteoblast-like cells with HIV-1. *Aids* 1990;4:527-35.
- Fessel WJ, Hurley 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.
- 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.



Algorithms to calculate the probability of fractures: benefits and limitations

Cristiano Maria Francucci¹, Letizia Ceccoli², Renata Caudarella³

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

Riassunto. La stima del rischio di frattura può essere fatta valutando la densità minerale ossea (BMD) e/o con l'uso di algoritmi. La valutazione con la densitometria ossea (DXA) è usata per la classificazione diagnostica, la previsione del rischio di frattura, il monitoraggio della BMD e per l'utilizzo con gli algoritmi. La combinazione di BMD e fattori di rischio clinici (CRFs) predice il rischio di frattura meglio di quanto non facciano BMD e CRFs separatamente. L'uso del FRAX richiede una conoscenza approfondita dei suoi vantaggi e limiti. Le linee guida elaborate da diversi paesi con l'utilizzo del FRAX tengono conto nella stima della soglia di intervento farmacologico della spesa che il servizio sanitario è disposto ad affrontare per ridurre il rischio di frattura e del costo-efficacia del trattamento. Comunque, la decisione di trattare un paziente non deve prescindere dalla stima del rischio di frattura con la DXA/FRAX e da una valutazione clinica del soggetto al fine di stabilire la strategia di intervento ottimale.

Parole chiave: strumenti di previsione, valutazione del rischio, previsione del rischio di frattura, FRAX

Abstract. The evaluation of skeletal health includes assessment of fracture risk by all available means, including bone mineral density (BMD) testing and the use of a fracture risk calculator, such as FRAX, when appropriate. BMD testing by dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) is used for diagnostic classification, prediction of fracture risk, monitoring for BMD changes, and input to FRAX. The combination of BMD and clinical risk factors (CRFs) predicts fracture risk better than BMD or CRFs alone. Effective use of FRAX requires a thorough understanding of its benefits and limitations. BMD and FRAX are included in clinical practice guidelines to identify patients at high fracture risk who are most likely to benefit from pharmacologic therapy to reduce fracture risk. Country-specific treatment guidelines use FRAX with economic assumptions to set cost-effective intervention thresholds. Cost-effectiveness is one of many factors that should be considered in making treatment decisions. Fracture risk assessment and treatment decisions should consider all known clinical information, with treatment strategies individualized for each patient.

Keywords: prediction tools, risk assessment, fracture risk prediction, FRAX

Osteoporosis is a skeletal disorder of reduced bone strength that leads to an increased risk of fractures of the hip, proximal humerus, vertebra, and forearm (often termed the "major osteoporotic fracture" sites), typically in the setting of low trauma such as a fall from standing height. The consequences of fracture include increased mortality, morbidity, institutionalization, significant long-term disability, decreased quality of life, and economic costs. However, fractures resulting from major trauma, e.g., car accidents or falls off a roof, are not the fractures we are including in our definition, though in this population, it is still recommended that a bone density test be performed in such individuals to determine if low bone mass or osteoporosis as defined by

T-score is present. The burden of osteoporosis is substantial, affecting more than 8 million women over the age of 50 in the United States and from 40% to 90% of women over the age of 50 in Europe, with prevalence increasing with age. Worldwide, the number of people who have suffered a prior osteoporotic fracture was estimated to be 56 million in 2000 with approximately 9 million new osteoporotic fractures each year. Unfortunately, this disease continues to be under diagnosed, and its management with a variety of treatments, including adequacy of calcium and vitamin D, exercise to improve balance and prevent falls, and pharmacologic therapy as indicated to lower fracture risk, remains suboptimal. In 1994 a World Health Organization (WHO)

study group proposed a classification of osteoporosis based on BMD using standard deviation scores related to peak bone BMD (T-scores), based on the inverse relationship between BMD and fracture risk. The operational definition of osteoporosis proposed by the WHO is a BMD T-score ≤ -2.5 standard deviations (SD) or more below the average mean value for young healthy women measured by Dual energy X-ray Absorptiometry (DXA). This principle makes the T-score an effective means of identifying those individuals at increased fracture risk and offers a cut point that allows for a diagnosis of osteoporosis. Unluckily the T-score has several limitations such as: site dependence in age-related bone loss, uncertainty about the appropriate reference population for use in men and non-Caucasians, inability to separate cortical from trabecular compartments, and the difficulty in characterizing a complex three-dimensional volume with a two-dimensional areal projection as measured by central DXA.

However, BMD measures alone provide an incomplete view of fracture risk. In fact, a number of studies have demonstrated that the majority of fragility fractures occur in postmenopausal women who do not have osteoporosis according to this definition. One reason for this is that some clinical risk factors other than low BMD contribute independently to fracture risk. The inclusion of these risk factors significantly improves prediction of fracture and forms the basis of fracture risk algorithms such as: the WHO FRAX, the Garvan Fracture Risk Calculator, and the QResearch Database's QFracture Scores. All these tools have been validated in at least one cohort independent from the original derivation population. But the benefits of these tools to calculate the probability of fractures has been contradicted by several investigators who have noted that very simple prediction models (e.g., age, BMD, and prior fracture) can discriminate fractures as well as more complex models such as FRAX. This is not altogether surprising given the insensitivity of general measures of test performance (e.g., ROC) to detect incremental improvement in risk classification from additional risk factors. However, FRAX is becoming more widely accepted for use in treatment decisions.

The Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) is a WHO-sponsored computer-based algorithm (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) that uses key clinical factors to calculate the 10-year probability of hip fracture and major

osteoporotic fracture (wrist, humerus, hip, or clinical vertebral fracture). The algorithm is based upon epidemiological data from 60.000 women and men studied prospectively to correlate risk factors for fracture with fracture outcomes and then validated in independent cohorts including more than 230.000 patients. These trials have contributed to identify and integrate the contribution of risk factors to fracture probability. Because fracture probability and mortality (the competing effect of which on fracture probability is taken into account in FRAX computations) show marked variation between countries. Country-specific models have been developed where a sufficient information was available. Currently, FRAX models are available for approximately 56 countries. FRAX® models can be used in previously untreated men and women aged 40-90 years and incorporate age, sex, body mass index, and seven dichotomized risk variables (prior fragility fracture, parental history of hip fracture, tobacco use, consumption of ≥ 3 units of alcohol daily, long-term oral glucocorticoid use, rheumatoid arthritis, and other causes of secondary osteoporosis) with or without femoral neck BMD, that is expressed either in g/cm² or as a T-score. FRAX can be used initially without BMD to determine fracture probability; in those with a high probability treatment can be considered without the need for BMD whereas in those with a low probability BMD measurement is not generally necessary. In individuals with intermediate levels of risk, BMD is measured and the FRAX calculation is repeated with inclusion of the BMD value. This paradigm avoids unnecessary BMD measurements in individuals at low or high risk. (Figure 1)

Fig.1 Management algorithm for the assessment of individuals at risk of fracture



However, FRAX has several limitations. First, the dichotomous nature of the questionnaire

means that for some risk factors important dose-response effects are not taken into account. Second, new evidence suggests that FRAX may predict fracture risk even for patients currently receiving osteoporosis therapy, but the data used to develop the tool were obtained from treatment naïve individuals and thus the predictive accuracy of FRAX in these subjects is uncertain. Third, the algorithm is constructed so that only femoral neck BMD values can be entered, while in a minority of patients there are marked discordances between hip and spine BMD values that might affect the accuracy of fracture prediction. Fourth, the output of FRAX is restricted to hip or a composite of hip, wrist, humerus and clinical spine fracture probability, while the majority of fractures in postmenopausal women are non-hip and non-vertebral fractures; lastly, the lack of inclusion of falls.

The development of fracture risk assessment tools has enabled a step change in the management of osteoporosis as patients can now be selected for therapy on the basis of absolute fracture risk rather than BMD T-score alone. Of the several assessment tools available, the most widely used is FRAX which is recommended in several national and international guidelines. The clinical use of any risk assessment requires the establishment of assessment and/or intervention thresholds that guide the clinician to undertake further assessment or initiate therapy. Intervention thresholds may be determined using FRAX® score alone, or a combination of FRAX® score and economic modeling data. In other words, the levels of fracture probability at which treatment should be considered varies between countries depending on their willingness to pay, disease burden and the costs involved. In recent clinical guidelines, FRAX® has been recommended to assist in the identification of patients who are candidates for pharmacological osteoporosis therapy. For example, the National Osteoporosis Foundation (NOF) recommends treatment in both genders at least 50 years of age with a low bone mass (T-score between -1.0 and -2.5) who have a FRAX-based 10-year hip fracture risk $\geq 3\%$ or a FRAX-based 10-year major osteoporotic fracture risk $\geq 20\%$. In the UK, the National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) thresholds indicates that women with a prior fragility fracture may be considered for intervention for the purpose of making the treatment decision (BMD measurement is optional). Moreover, the NOGG intervention threshold therefore reflects the age-specific fracture probability equivalent to a woman of

average BMI (24 kg/m^2) with a prior fragility fracture, no additional risk factors and without knowledge of BMD. This FRAX-based approach is similar to that recently adopted by the International Osteoporosis Foundation (IOF), European Society for Clinical and Economic aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and European Calcified Tissue Society for postmenopausal osteoporosis and/or glucocorticoid-induced osteoporosis in Europe. To conclude, no risk assessment tool can include all known risk factors for osteoporosis and fracture, or nuances associated with the severity and temporal relationships. Although in addition to FRAX several other fracture risk assessment tools have been developed, most of those have not been externally validated, only a minority have been adequately tested in a population-based setting, and, up to the present day, a direct comparison of these tools in terms of both discrimination and calibration is lacking. Since no tool can capture the scientific knowledge and clinical experience of the content expert, clinical judgment must always be exercised in applying results to the individual patient. That said, even the expert can benefit from prediction tools which provide a benchmark and contribute to greater consistency in the clinical approach.

REFERENCES

- Interpretation and use of FRAX in clinical practice. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, Cauley JA, Compston JE, Dawson-Hughes B, El-Hajj Fuleihan G, Johansson H, Leslie WD, Lewiecki EM, Luckey M, Oden A, Papapoulos SE, Poiana C, Rizzoli R, Wahl DA, McCloskey; EV Task Force of the FRAX Initiative *Osteoporos Int.* 2011;22(9):2395-411.
- Official Positions for FRAX Clinical Regarding International Differences From Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX. Cauley JA, El-Hajj Fuleihan G, Arabi A, Fujiwara S, Ragi-Eis S, Calderon A, Chionh SB, Chen Z, Curtis JR, Danielson ME, Hanley DA, Kroger H, Kung AW, Lesnyak O, Nieves J, Pluskiewicz W, El Rassi R, Silverman S, Schott AM, Rizzoli R, Luckey M; FRAX Position Conference Members. *J Clin Densitom.* 2011;14(3):240-62.
- Joint Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX Executive Summary of the 2010 Position Development Conference on Interpretation and Use of FRAX in Clinical Practice. Hans DB, Kanis JA, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, Cauley JA, Compston JE, Cooper C, Dawson-Hughes B, El-Hajj Fuleihan G, Leslie WD, Lewiecki EM, Luckey MM, McCloskey EV, Papapoulos SE, Poiana C, Rizzoli R; FRAX Position Development Conference Members. *J Clin Densitom.* 2011;14(3):171-80.
- Official Positions for FRAX® Bone Mineral Density and FRAX® simplification from Joint Official Positions Development Conference of the International Society

for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. Lewiecki EM, Compston JE, Miller PD, Adachi JD, Adams JE, Leslie WD, Kanis JA, Moayyeri A, Adler RA, Hans DB, Kendler DL, Diez-Perez A, Krieg MA, Masri BK, Lorenc RR, Bauer DC, Blake GM, Josse RG, Clark P, Khan AA; FRAX® Position Development Conference Members. *J Clin Densitom.* 2011;14(3):226-36.

- The accuracy of osteoporotic fracture risk prediction tools: a systematic review and meta-analysis. Marques A, Ferreira RJ, Santos E, Loza E, Carmona L, da Silva JA. *Ann Rheum Dis.* 2015 Aug 6.
- Performance of risk assessment instruments for predicting osteoporotic fracture risk: a systematic review. Nayak S1, Edwards DL, Saleh AA, Greenspan SL. *Osteoporos Int.* 2014;25(1):23-49.
- Contribution and limitations of the FRAX® tool. Chapurlat R. *Joint Bone Spine.* 2013; 80(4):355-7.
- Novel methods to evaluate fracture risk models. Donaldson MG, Cawthon PM, Schousboe JT, Ensrud KE, Lui LY, Cauley JA, Hillier TA, Taylor BC, Hochberg MC, Bauer DC, Cummings SR; Study of Osteoporotic Fractures (SOF). *J Bone Miner Res.* 2011;26(8):1767-73.

Inibitori della Catepsina K: odanacatib

Luigi Gennari, Daniela Merlotti, Ranuccio Nuti

Dipartimento di Scienze Medico Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena.
Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena

Riassunto. Gli inibitori della catepsina K, tra cui l'odanacatib, sono una nuova classe di farmaci per l'osteoporosi il cui meccanismo di azione è quello di inibire il riassorbimento osseo senza effetti citotossici sugli osteoclasti, permettendo così il mantenimento del complesso accoppiamento tra riassorbimento e neoformazione ossea. In questo lavoro verranno trattati i meccanismi fisiologici ed il meccanismo di azione degli inibitori della catepsina K con una revisione dei risultati preclinici e degli studi di fase I, II e III relativi all'odanacatib. Nel complesso, i risultati di tali studi hanno evidenziato un'efficacia dell'odanacatib analoga o addirittura superiore ai bifosfonati, in termini di incremento della densità minerale ossea e di prevenzione delle fratture da fragilità. In particolare, l'odanacatib sembra inibire preferenzialmente il riassorbimento osseo piuttosto che agire sulla neoformazione con meccanismi non del tutto ben chiari, ma che potrebbero essere legati almeno in parte alla preservazione del numero degli osteoclasti. Nonostante un buon profilo di sicurezza e di tollerabilità, una analisi dettagliata dei dati di estensione dello studio di fase III permetterà di comprendere meglio gli effetti e l'efficacia a lungo termine dell'odanacatib.

Parole chiave: odanacatib, osteoporosi, fratture, osteoclasti, densità minerale ossea

Abstract. Cathepsin K inhibitors, including odanacatib, are a novel class of medications for osteoporosis whose mechanism of action is to directly inhibit bone resorption without killing osteoclasts, thereby permitting the complex coupling between bone resorption and formation to continue. This study will be focused on the physiological basis for the mechanism of action of cathepsin K inhibitors, along with a revision of the pre-clinical, phase I, phase II and phase III trial data of odanacatib. Evidence suggests that this compound has a similar or even greater efficacy on bone than bisphosphonates at increasing bone mineral density and decreasing risk of fragility fractures. While odanacatib may preferentially inhibit bone resorption more than formation, the clinical significance of this difference in mechanism of action is not completely understood and might be at least in part related to the maintenance of osteoclast number. Despite a good safety and tolerability profile, a further and careful analysis of the extension phase III trial data is ongoing in order to have a more definite view on the long term efficacy and safety of odanacatib.

Keywords: odanacatib, osteoporosis, fractures, osteoclasts, bone mineral density

INTRODUZIONE

La gestione farmacologica dell'osteoporosi si basa essenzialmente sull'utilizzo di composti ad attività inibitoria sul riassorbimento osseo quali i bifosfonati ed il denosumab^[1]. Ad oggi l'unico composto ad attività anabolica sul tessuto osseo è rappresentato dal teriparatide, il cui utilizzo è limitato ad un massimo di 24 mesi. Le attuali terapie con farmaci antiassorbitivi presentano comunque dei limiti, legati essenzialmente alla compliance, agli effetti collaterali gastrointestinali (osservati in caso di trattamento con aminobisfosfonati per via orale) e alle possibili controindicazioni connesse al trattamento a lungo termine e alla eccessiva

soppressione del rimodellamento osseo come le fratture atipiche e l'osteonecrosi della mandibola^[1]. Per tale motivo, vi è la necessità di sviluppare nuovi agenti antiassorbitivi più efficaci e privi dei suddetti effetti collaterali.

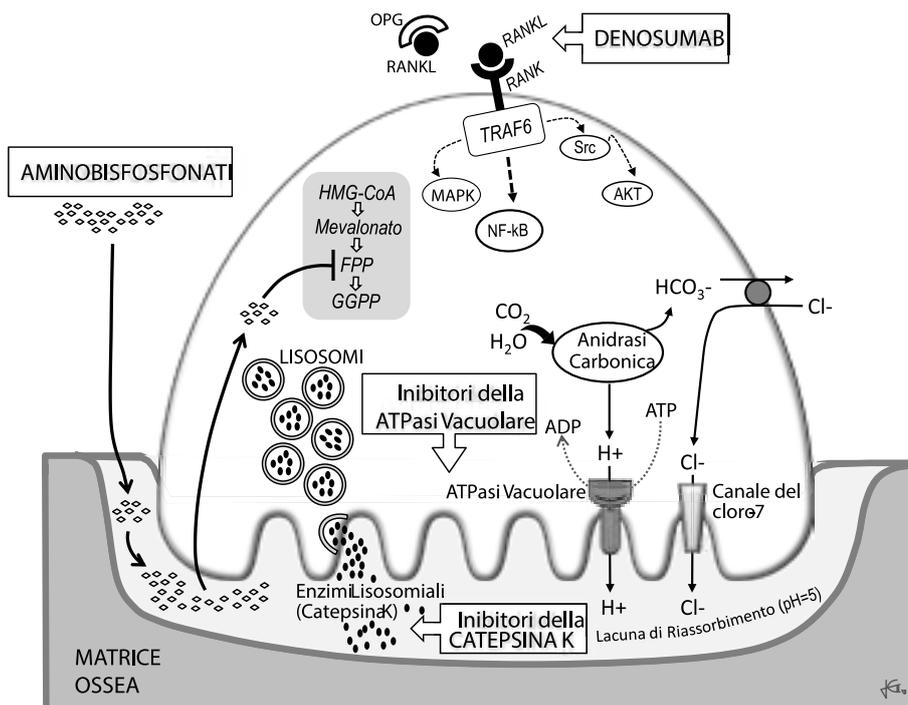
Il processo di rimodellamento osseo prevede il bilanciamento e l'accoppiamento tra riassorbimento e neoformazione ossea. Dopo la menopausa, l'equilibrio si sposta verso il riassorbimento osseo; pertanto, l'obiettivo del trattamento farmacologico sarebbe quello di ribilanciare il rimodellamento sopprimendo il riassorbimento e stimolando il processo di neoformazione. Ad oggi nessuno dei composti disponibili per il trattamento dell'osteoporosi

presenta entrambe le componenti. Infatti, mentre l'attività anabolica del teriparatide si associa anche ad una parallela stimolazione del riassorbimento osseo, i composti ad attività antiassorbitiva comportano una globale riduzione del rimodellamento osseo che interessa anche il processo di neoformazione^[1]. Tale soppressione a lungo termine del rimodellamento osso può causare una mancata riparazione delle microfessure ("microcracks") che si verificano fisiologicamente durante le attività quotidiane con conseguenti difetti microarchitetturali del tessuto scheletrico.

Gli inibitori della catepsina K sono una nuova classe di farmaci in via di sviluppo per il trattamento dell'osteoporosi; il composto più vicino all'immissione sul mercato in questa

classe è l'odanacatib^[2]. Le catepsine sono un gruppo di cisteina proteasi che degradano le proteine in diversi tessuti; la catepsina K è altamente espressa negli osteoclasti^[3]. Durante le fasi di riassorbimento osseo la catepsina K viene rilasciata nella lacuna di riassorbimento generata dall'azione degli osteoclasti allo scopo di degradare la componente organica della matrice ossea mentre la parte minerale inorganica viene degradata dagli acidi prodotti dalla pompa protonica degli osteoclasti^[3,4]. Il meccanismo d'azione degli inibitori della catepsina k, come odanacatib, è quello di agire direttamente sulla catepsina k a inibendo così la capacità degli osteoclasti di riassorbire l'osso, senza influenzarne la sopravvivenza e le altre attività di tali cellule^[2,3] (Figura 1).

Fig.1 Vie intracellulari osteoclastiche e bersagli terapeutici per i principali agenti antiassorbitivi utilizzati nella pratica clinica ed in via di sviluppo. Gli aminobisfosfonati, a seguito del selettivo legame alla matrice ossea, vengono riassorbiti ed internalizzati dagli osteoclasti andando a bloccare la via del mevalonato tramite l'inibizione dell'enzima Farnesilpripofosfosintetasi (FPP). Tale processo determina alterazioni strutturali delle cellule osteoclastiche con conseguente apoptosi delle medesime cellule. La principale via coinvolta nella differenziazione osteoclastica è rappresentata dal "receptor activator of NK-B ligand" (RANKL) e dal suo recettore RANK. Quest'ultimo è principalmente espresso nel tessuto osseo (a livello delle cellule stromali e degli osteoblasti) e nei linfociti, sia in forma solubile che come proteina transmembrana. A seguito del legame con il RANK vengono attivate diverse vie intracellulari inclusa la via del "nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells" (NFkB) che regola la funzione osteoclastica. L'osteoprotegerina agisce invece bloccando il legame del RANKL con il suo recettore, inibendo pertanto l'attività osteoclastica. A tale livello agisce anche il Denosumab, un anticorpo monoclonale del RANKL che è stato recentemente approvato per il trattamento dell'osteoporosi. Altri potenziali inibitori della funzione osteoclastica in via di sviluppo come nuovi farmaci antiassorbitivi includono l'Odanacatib, un inibitore della catepsina K che blocca la degradazione proteolitica della componente organica della matrice ossea (arrestando di fatto il riassorbimento osseo) e gli inibitori della pompa vacuolare che bloccano la produzione acida necessaria per la degradazione della componente minerale. Mentre sia i bisfosfonati (determinando la morte delle cellule osteoclastiche) che il Denosumab (riducendo il numero di osteoclasti maturi attivi) determinano una contemporanea soppressione dell'attività osteoblastica, i nuovi farmaci in via di sviluppo, bloccando esclusivamente la fase di riassorbimento osseo all'interno della lacuna, non riducono il numero degli osteoclasti e mantengono pertanto inalterati i processi di comunicazione tra osteoclasti ed osteoblasti.



Questo è importante per mantenere l'accoppiamento tra riassorbimento e neoformazione mediato dal cross-talk tra osteoclasti e osteoblasti. Esiste una malattia genetica nella quale vi è una mutazione della catepsina k che ha permesso di chiarire meglio il suo meccanismo di azione. La picnodisostosi è una malattia genetica recessiva rara causata dalla mutazione della catepsina k. Essa si traduce in un fenotipo caratterizzato da osteosclerosi, bassa statura, deformità ossee, tra cui deformità del cranio e acroosteolisi delle falangi distali, e fragilità ossea come risultato di un riassorbimento osseo anormale^[5]. Numerosi studi su tale patologia hanno chiarito il ruolo fisiologico della catepsina k permettendo lo sviluppo di composti in grado di inibirla attualmente ancora in fase sperimentale.

MODELLI SPERIMENTALI ANIMALI

Gli studi su modelli animali hanno fornito in questi anni importanti informazioni circa le caratteristiche di odanacatib ed il suo utilizzo. Gli studi su topi transgenici hanno mostrato che mutazioni inattivanti della catepsina k comportano alterazioni tipiche dell'osteopetrosi, compreso l'incremento della massa ossea trabecolare^[6-8]. Al contrario, l'iperespressione della catepsina k in topi transgenici provoca un incremento del turnover osseo^[9]. Nonostante tale modello sia risultato utile per comprendere meglio l'effetto osseo della catepsina k, va però ricordato che esistono significative differenze tra la catepsina k dei roditori e quella umana. Studi su scimmie Rhesus ovariectomizzate sono risultate di grande aiuto per lo sviluppo degli inibitori della catepsina k, dal momento che l'azione di tale proteasi in questi primati è maggiormente simile a quella osservata nell'uomo^[10]. Tre lavori hanno analizzato i dati provenienti da studi su 42 scimmie adulte Rhesus ovariectomizzate trattate con placebo o con odanacatib alle dosi di 6 mg/Kg die per os o 30 mg/kg die per os per 21 mesi^[10-12]. Questi studi hanno dimostrato che nelle scimmie Rhesus odanacatib era in grado di aumentare la densità minerale ossea (BMD) in modo dose dipendente, sopprimendo i marcatori di riassorbimento osseo (come i telopeptidi sierici carbossiterminali del collagene di tipo I, CTx ed i telopeptidi urinari aminoterminali del collagene di tipo I, NTx) ed inibendo i markers di neoformazione ossea (come il propeptide-N del collagene di tipo I, P1NP e la fosfatasi alcalina ossea, BALP), senza influenzare il numero di osteoclasti, come risultato dalla misura del biomarcatore specifico, fosfatasi acida tartrato

resistente 5b (TRAP-5b) e dall'analisi istologica^[10]. Sia a livello delle vertebre lombari che del collo del femore, odanacatib era in grado di proteggere dalla perdita ossea legata all'ovariectomia, incrementando la BMD a livelli simili a quelli delle scimmie non ovariectomizzate^[10,11]. Gli incrementi di BMD osservati sul rachide lombare erano pari al 7% nel gruppo trattato con 6mg/Kg e al 15% nel gruppo trattato con 30 mg/kg rispetto al placebo^[10]. A livello del collo del femore, si osservava invece un incremento sensitometrico del 11% nel gruppo trattato con 6mg/Kg e del 15% nel gruppo trattato con 30 mg/kg rispetto al placebo^[10]. Parallelamente a tali reperti veniva osservato un trend per un incremento della resistenza ossea valutata post mortem nel gruppo trattato con odanacatib rispetto ai controlli, che era proporzionale all'aumento del contenuto minerale osseo^[11].

Inoltre questi studi hanno anche dimostrato che odanacatib è in grado di indurre effetti diversi sia a livello trabecolare che corticale; a livello dell'osso trabecolare vi era una riduzione del rimodellamento osseo mentre a livello corticale vi era un aumento dello spessore corticale con una riduzione del rimodellamento intracorticale, rallentamento della neoformazione ossea endocorticale e stimolazione di quella periostale^[11]. La distribuzione della densità di mineralizzazione ossea (BMDD), che misura la distribuzione dei minerali in diverse aree del tessuto osseo e fornisce informazioni per quanto riguarda la qualità dell'osso, è risultata utile per comprendere meglio i diversi effetti di odanacatib a livello dei vari distretti. Dopo il trattamento infatti, nell'osso trabecolare si osservava una elevata mineralizzazione della matrice, come misurato dalla BMDD, mentre non vi era alcun effetto sulla BMDD dell'osso corticale^[12]. Altri studi su modelli animali hanno anche confrontato l'effetto di odanacatib rispetto ai bifosfonati, come l'alendronato^[13,14]. In uno studio su 64 scimmie Rhesus adulte ovariectomizzate, trattate con placebo o con odanacatib 2 mg/kg die, o 8 mg/kg die o con alendronato 30 mcg/kg/settimana per 18 mesi, il dosaggio di odanacatib 2 mg/kg die ha dimostrato un'efficacia paragonabile all'alendronato per quanto riguarda l'incremento della BMD valutato con DXA e QCT a livello della colonna e dell'anca [13]. Successivamente è stato visto che odanacatib era in grado di prevenire la perdita ossea in conigli ovariectomizzati analogamente a quanto osservato in conigli trattati con alendronato^[10]. Inoltre, sia odanacatib che alendronato riducevano i markers di riassorbimento, ma

odanacatib riduceva quelli di neoformazione meno dell'alendronato. Anche in questi modelli, è stato osservato un aumento dello spessore corticale, sia a livello del collo femorale che del radio distale, che differenziava gli effetti della terapia con odanacatib rispetto all'alendronato [13,14]. Nel complesso, questi studi hanno evidenziato le peculiari ed importanti caratteristiche della terapia con odanacatib in modelli animali. Tale composto infatti:

1. aumenta la BMD,
2. riduce il riassorbimento osseo senza una importante inibizione della neoformazione, probabilmente perchè non ha effetto sul numero degli osteoclasti e sulla loro interazione con le cellule osteoblastiche,
3. ha un effetto diverso a livello dell'osso trabecolare e corticale con conseguente aumento della BMD trabecolare e dello spessore corticale.

SPERIMENTAZIONI CLINICHE CONTROLLATE

Trials Clinici di Fase 1

I trials clinici di fase I hanno valutato la farmacocinetica e la farmacodinamica di odanacatib negli esseri umani utilizzando differenti dosaggi. Due studi di fase I (uno studio con dosaggio settimanale su 49 donne in post-menopausa ed uno studio con dosaggio giornaliero su 30 donne in post-menopausa per 21 giorni) hanno dimostrato che il tempo di dimezzamento di odanacatib è compatibile con il dosaggio settimanale ($t_{1/2} = 66-93$ ore)^[16]. In tali studi il trattamento riduceva significativamente i markers di riassorbimento dell'osso a dosi settimanali superiori o pari a 25 mg con la soppressione massima del 62% dei CTx sierici e degli NTx urinari con una dose settimanale di 50 mg. Anche le dosi giornaliere superiori o pari a 2,5 mg erano in grado di ridurre i marcatori ossei con una soppressione massima del 69% e del 79% di CTx e NTx, rispettivamente^[16]. Non venivano invece osservate variazioni nei livelli di TRAP5b o per ciò che riguardava i markers di neoformazione ossea (BALP e osteocalcina), né venivano riportati gravi eventi avversi^[16]. Altri analisi di fase I hanno testato dosaggi più elevati di odanacatib (da 2 a 600 mg) in 44 volontari sani, rivelando che tutte le dosi erano ben tollerate^[17]. I risultati di farmacodinamica sono risultati simili a quelli ottenuti con gli studi precedenti, dimostrando una riduzione dei marker di riassorbimento osseo^[17].

Trials Clinici di Fase 2

I primi risultati della sperimentazione clinica di

fase II con odanacatib sono stati pubblicati nel 2010^[18]. Gli studi di fase II hanno studiato prevalentemente donne in postmenopausa con bassa BMD trattate per un massimo di cinque anni con odanacatib. Gli outcomes includevano le variazioni nella densità minerale ossea e dei marcatori del turnover osseo. Complessivamente, negli studi di fase II, odanacatib ha dimostrato un aumento progressivo e dose dipendente della densità minerale ossea a livello della colonna lombare e dell'anca fino a cinque anni di trattamento e questo effetto era reversibile con la sospensione del farmaco. Il primo studio di fase II con odanacatib 50 mg/settimana per 24 mesi ha mostrato un aumento dose-dipendente progressivo della BMD del rachide lombare a 12 e 24 mesi. Con odanacatib 50 mg/settimana per 24 mesi, la BMD della colonna lombare era incrementata del 5,5% e la BMD totale a livello femorale del 3,2%, senza variazioni significative nel gruppo placebo^[18]. Nell'estensione a 3 anni, l'aumento dei valori densitometrici osservato a livello della colonna lombare e del femore in toto era pari al 7,9% e al 5,8% rispetto al basale, rispettivamente^[19]. Inoltre un aumento di BMD rispetto al basale pari all'11,9% a livello della colonna lombare e pari all'8,5% a livello del femore^[20].

In un successivo studio odanacatib è stato somministrato dopo tre o più anni di terapia con alendronato, dimostrandosi in grado di indurre un ulteriore aumento della BMD rispetto al placebo (2,3% rispetto al basale a livello della colonna lombare, e 0,8% a livello femorale totale dopo 2 anni)^[21]. Una meta-analisi che ha utilizzato modelli di meta-regressione univariata ha messo in evidenza che la BMD aumenta con odanacatib in maniera progressiva con la durata della terapia^[22]. Negli studi che comprendevano la sospensione di odanacatib, sono state osservate riduzioni di BMD a livello lombare e femorale paragonabili a quelli basali pre-trattamento entro un anno dalla sospensione^[19,20]. Un altro studio ha valutato in maggior dettaglio l'effetto di odanacatib sul tessuto osseo corticale e trasecolare, sulla base dei risultati sui modelli animali descritti in precedenza^[24]. Utilizzando la tomografia computerizzata quantitativa (QCT) e l'analisi ad elementi finiti (FEA), la BMD trabecolare volumetrica e la resistenza stimata a livello della colonna lombare e del femore risultavano aumentate con odanacatib 50 mg a settimana rispetto al placebo nell'arco di due anni. Come negli studi sugli animali, lo spessore corticale del collo femorale misurato con la QCT aumentava con odanacatib e diminuiva con il placebo. La BMD

volumetrica corticale non differiva tra i gruppi, ma il contenuto minerale osseo corticale era più alto nel gruppo trattato^[24].

Negli studi di fase II, la terapia con odanacatib preferenzialmente riduceva i markers di riassorbimento osseo rispetto ai marcatori di neoformazione e nonostante un aumento transitorio dei marker di riassorbimento con la sospensione, l'effetto su questi marcatori era reversibile. Con odanacatib 50 mg/settimana per due anni, i marcatori del riassorbimento osseo diminuivano rispetto al placebo; gli NTx urinari si riducevano del 52% rispetto al basale e nonostante i CTx sierici ritornassero ai livelli basali dopo 24 mesi, rimanevano significativamente più bassi rispetto al placebo^[18]. Con il trattamento con odanacatib a dosi di 10 mg/settimana, o superiori, per 5 anni, i markers di riassorbimento osseo quali gli NTx urinari ed i CTx sierici, rimanevano soppressi rispetto al basale dopo 5 anni^[20]. La sospensione di odanacatib determinava un aumento transitorio dei markers di riassorbimento osseo, che poi tornavano vicino ai livelli basali entro un anno dalla sospensione^[19,20]. Con l'utilizzo di odanacatib dopo terapia con alendronato, gli NTx urinari si riducevano ulteriormente, mentre i CTx sierici aumentavano inaspettatamente sia nel gruppo trattato che in quello placebo^[26]. Nelle donne con malattia metastatica ossea, il trattamento con odanacatib 5 mg al giorno per 4 settimane era in grado di ridurre gli NTx urinari con un effetto simile a quanto osservato in seguito alla terapia con Zoledronato 4mg per via endovenosa (-77% rispetto al -73%, rispettivamente)^[29]. Mentre veniva osservata una riduzione transitoria dei markers di neoformazione ossea (BALP e P1NP) all'inizio della terapia con odanacatib, questi marcatori si riducevano meno di quelli di riassorbimento, riavvicinandosi ai livelli basali entro tre anni di trattamento^[18,19]. Dopo cinque anni, non vi era alcuna differenza nella P1NP rispetto al basale tra i gruppi trattati con odanacatib, mentre la BALP era leggermente inferiore rispetto al basale^[20]. Nello studio in cui odanacatib era stato somministrato successivamente all'alendronato i marcatori di neoformazione ossea P1NP e BALP aumentavano nel gruppo trattato, ma solo la P1NP aumentava in modo significativo rispetto al placebo dopo 24 mesi^[21]. Inoltre, la TRAB5b non diminuiva con odanacatib, anzi risultava aumentata dopo cinque anni di trattamento^[20]. Questo suggerisce che, analogamente a quanto osservato negli studi su modelli animali, la terapia con odanacatib non riduce il numero degli osteoclasti. Con l'inizio

della terapia con odanacatib, vi è una diminuzione a breve termine dei livelli di TRAB5b che tuttavia non differisce significativamente rispetto al gruppo placebo dopo 18 e 24 mesi^[18]. Con cinque anni di trattamento con odanacatib, i livelli di TRAB5b aumentavano, invece, del 57,2% in più rispetto al basale e risultavano significativamente più elevati di quelli osservati nel gruppo placebo^[20]. Anche dopo il trattamento con alendronato, odanacatib aumentava in modo significativo i livelli di TRAB5b rispetto al placebo^[21].

Trials Clinici di Fase 3

Il Long-term Odanacatib Fracture Trial (LOFT), è un trial clinico internazionale di fase III su 16713 donne in postmenopausa randomizzate a odanacatib 50 mg/settimana o placebo, che aveva come outcome primario la riduzione del rischio di fratture radiologiche vertebrali, di femore e non-vertebrali. Gli endpoints secondari includevano le fratture vertebrali cliniche, la BMD, i markers di turnover osseo, la tollerabilità e la sicurezza del trattamento, inclusa una analisi istologica biptica del tessuto osseo. Tale trial si è concluso anticipatamente nel luglio 2012, successivamente ad una analisi ad interim dei dati ottenuti che dimostrava essenzialmente una significativa efficacia sulla prevenzione delle fratture associate in assenza di maggiori effetti collaterali. Tali dati sono stati presentati recentemente nel corso di congressi internazionali, mentre la pubblicazione finale dei risultati è attualmente in corso^[24-26]. Le informazioni disponibili confermano che il trattamento con odanacatib 50mg/sett per 5 anni rispetto al placebo determina un aumento della BMD pari all'11,2% (p <0.001) a livello della colonna lombare e del 9,5% (p <0.001) a livello del femore rispetto al basale^[26]. Per quanto riguarda il rischio fratturativo, odanacatib è risultato in grado di ridurre in modo significativo le fratture vertebrali radiografiche (riduzione del rischio relativo, RRR, 54%), le fratture vertebrali cliniche (RRR 72%), le fratture di femore (RRR 47%) e le fratture non vertebrali (RRR del 23%)^[26]. Questi risultati sono sovrapponibili con i risultati di una meta-analisi su BMD e fratture dei dati provenienti dagli studi di fase II, che ha stimato una riduzione globale del rischio di frattura pari al 61%^[22].

Rispetto ad altri studi di fase III con farmaci anti riassorbitivi, come i bifosfonati e il denosumab, la terapia con odanacatib sembra pertanto in grado di indurre un aumento simile o addirittura superiore in termini di BMD e di riduzione del rischio di frattura^[27-30].

SICUREZZA E TOLLERABILITA'

Poiché in precedenti studi clinici con altri inibitori della catepsina K quali il Balicatib erano stati osservati casi di reazioni cutanee simil morfea e severe infezioni polmonari (eventi che, data la loro gravità, hanno portato all'interruzione della sperimentazione di tale farmaco), una particolare attenzione è stata posta nel monitoraggio di tutti gli eventi avversi segnalati nei trials con odanacatib^[18,31]. La catepsina K è infatti espressa prevalentemente negli osteoclasti ma anche nei fibroblasti cutanei e nelle cellule polmonari; quindi è ovvio ipotizzare possibili effetti collaterali a livello di tali tessuti^[32]. A tale riguardo uno studio su topi knock out per la catepsina K ha messo in evidenza che la fibrosi polmonare indotta da bleomicina risulta più aggressiva, suggerendo che la catepsina K possa proteggere dalla fibrosi polmonare o che possa essere coinvolta nella sua fisiopatologia^[33].

L'Odanacatib, comunque, ha un'azione sulla catepsina K degli osteoclasti più selettiva rispetto a balicatib e dal momento che non inibisce le altre catepsine, quali la B, la L e la S in altri tessuti, si ritiene che possa avere meno effetti collaterali^[34], come peraltro dimostrato nei modelli animali. In un trial clinico di fase II su donne in postmenopausa prevalentemente caucasiche ed in un altro studio su donne giapponesi con osteoporosi, non sono state osservate differenze tra odanacatib e placebo per ciò che riguarda eventi avversi clinici o di laboratorio, compresi gli eventi cutanei^[18-20]. Inaspettatamente, tuttavia, sono state segnalate più infezioni urinarie nel gruppo trattato con odanacatib dopo 3 e 5 anni in uno studio di fase II^[19,20]. Nelle donne in postmenopausa trattate con odanacatib dopo 3 e più anni di alendronato, non vi erano differenze per quanto riguarda gli eventi avversi o la sospensione del trattamento per eventi avversi sia nel gruppo con odanacatib che in quello placebo^[21].

Nonostante l'efficacia antifratturativa dimostrata nel trial di fase III (LOFT), è in corso un'estensione dello studio ed una analisi dettagliata degli eventi avversi in modo da confermare la sicurezza a lungo termine del trattamento, con particolare riguardo agli effetti collaterali osservati con i bisfosfonati ed il denosumab. Pertanto, un comitato esterno di valutazione della sicurezza ha preso in considerazione gli eventi avversi odontoiatrici (osteonecrosi della mandibola), cutanei (lesioni simil morfea e sclerosi sistemica), le infezioni respiratorie gravi, il ritardo di consolidamento

delle fratture, l'insorgenza di fratture femorali atipiche, aritmie atriali, e gli eventi avversi cardiovascolari e cerebrovascolari^[35]. In attesa della pubblicazione dei dati finali, i risultati preliminari suggeriscono un modesto incremento di lesioni cutanee simil morfea nel gruppo trattato con odanacatib rispetto al gruppo placebo (12 pazienti nel gruppo odanacatib rispetto a 3 pazienti nel gruppo placebo, con un'incidenza pari allo 0,1% dei trattati)^[35]. Tali eventi avversi cutanei, tuttavia, miglioravano o addirittura si risolvevano dopo la sospensione del trattamento. Al contrario non sono state evidenziate differenze significative per ciò che riguarda l'incidenza di sclerosi sistemica, infezioni respiratorie gravi, ritardo di consolidamento delle fratture o osteonecrosi della mandibola (nessun caso segnalato).

CONCLUSIONI

La terapia con inibitori della catepsina K si prospetta come una attraente alternativa all'utilizzo dei bisfosfonati e del denosumab per il trattamento dell'osteoporosi e la prevenzione delle fratture. A seguito dei promettenti risultati sul modello animale, gli studi clinici randomizzati con Odanacatib hanno confermato l'efficacia di tale farmaco che si è dimostrato capace di indurre un significativo incremento della densità minerale ossea a livello del rachide lombare e del femore prossimale (pari all'11,2% e al 9,5% rispettivamente dopo 5 anni), una riduzione dei markers di riassorbimento osseo (senza un'analoga soppressione della neoformazione) ed una significativa riduzione dell'insorgenza di fratture (54% per le fratture vertebrali radiologiche, 72% per le fratture vertebrali sintomatiche, 47% per le fratture di femore e 23% per le fratture non vertebrali)^[25]. Nonostante tali risultati, le recenti problematiche relative alla terapia prolungata con gli attuali inibitori del riassorbimento osseo (bisfosfonati e denosumab), unitamente alle possibili conseguenze cliniche legate all'eventuale inibizione della catepsina K a livello extrascheletrico, hanno reso necessaria un'estensione ed una analisi della sicurezza a lungo termine del trattamento prima che tale composto venga approvato per l'utilizzo clinico.

BIBLIOGRAFIA

1. Gennari L, Rotatori S, Bianciardi S, Gonnelli S, Nuti R, Merlotti D. Appropriate models for novel osteoporosis drug discovery and future perspectives. *Expert Opin Drug Discov.* 2015 Aug 21:1-16. [Epub ahead of print].
2. Boonen S, Rosenberg E, Claessens F, et al. Inhibition of cathepsin K for treatment of osteoporosis. *Curr*

- Osteoporos Rep. 2012;10(1):73-9.
3. Leung P, Pickarski M, Zhuo Y, et al. The effects of the cathepsin K inhibitor odanacatib on osteoclastic bone resorption and vesicular trafficking. *Bone*. 2011;49(4):623-35.
 4. SB Rodan, LT Duong. Cathepsin K - A new molecular target for osteoporosis. *IBMS BoneKey*. 2008;5(1):16-24
 5. Gelb BD, Shi GP, Chapman HA, et al. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science*. 1996;273(5279):1236-8.
 6. Saftig P, Hunziger E, Wehmeyer O, et al. Impaired osteoclastic bone resorption leads to osteopetrosis in cathepsin K deficient mice. *Proc Natl Acad Sci*. 1998;95:13453-8.
 7. Gowen M, Lazner F, Dodds R, et al. Cathepsin, K knockout mice develop osteopetrosis due to a deficit in matrix degradation but not demineralization. *J Bone Miner Res*. 1999;14:1654-63.
 8. Pennypacker B, Shea M, Liu Q, et al. Bone density, strength, and formation in adult cathepsin K (-/-) mice. *Bone*. 2009;44:199-207.
 9. Kiviranta R, Morko J, Uusitalo H, et al. Accelerated turnover of metaphyseal trabecular bone in mice overexpressing cathepsin K. *J Bone Miner Res*. 2001;16:1444-52.
 10. Masarachia PJ, Pennypacker BL, Pickarski M, et al. Odanacatib reduces bone turnover and increases bone mass in the lumbar spine of skeletally mature ovariectomized rhesus monkeys. *J Bone Miner Res*. 2012;27(3):509-23.
 11. Cusick T, Chen CM, Pennypacker BL, et al. Odanacatib treatment increases hip bone mass and cortical thickness by preserving endocortical bone formation and stimulating periosteal bone formation in the ovariectomized adult rhesus monkey. *J Bone Miner Res*. 2012;27(3):524-37.
 12. Fratzl-Zelman N, Roschger P, Fisher JE, et al. Effects of Odanacatib on bone mineralization density distribution in thoracic spine and femora of ovariectomized adult rhesus monkeys: a quantitative backscattered electron imaging study. *Calcified Tissue International*. 2013;92(3):261-9.
 13. Williams DS, McCracken PJ, Purcell M, et al. Effect of odanacatib on bone turnover markers, bone density and geometry of the spine and hip of ovariectomized monkeys: a head-to-head comparison with alendronate. *Bone*. 2013;56(2):489-96
 14. Cabal A, Jayakar RY, Sardesai S, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomography and finite element analysis of bone strength at the distal radius in ovariectomized adult rhesus monkey demonstrate efficacy of odanacatib and differentiation from alendronate. *Bone*. 2013;56(2):497-505.
 15. Pennypacker BL, Duong le T, Cusick TE, et al. Cathepsin K inhibitors prevent bone loss in estrogen-deficient rabbits. *J Bone Miner Res*. 2011;26(2):252-62.
 16. Stoch SA, Zajic S, Stone JA, et al. Effect of the cathepsin K inhibitor odanacatib on bone resorption biomarkers in healthy postmenopausal women: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase I studies. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;86(2):175-82.
 17. Stoch SA, Zajic S, Stone JA, et al. Odanacatib, a selective cathepsin K inhibitor to treat osteoporosis: safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics--results from single oral dose studies in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;75(5):1240-54.
 18. Bone HG, McClung MR, Roux C, et al. Odanacatib, a cathepsin-K inhibitor for osteoporosis: a two-year study in postmenopausal women with low bone density. *J Bone Miner Res*. 2010;25(5):937-47.
 19. Eisman JA, Bone HG, Hosking DJ, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: three-year continued therapy and resolution of effect. *J Bone Miner Res*. 2011;26(2):242-51.
 20. Langdahl B, Binkley N, Bone H, et al. Odanacatib in the treatment of postmenopausal women with low bone mineral density: five years of continued therapy in a phase 2 study. *J Bone Miner Res*. 2012;27(11):2251-8.
 21. Bonnick S, De Villiers T, Odio A, et al. Effects of odanacatib on BMD and safety in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women previously treated with alendronate: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(12):4727-35.
 22. Gajic-Veljanoski O, Tomlinson G, Srighanthan J, et al. Effect of Odanacatib on BMD and Fractures: Estimates from Bayesian Univariate and Bivariate Meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(9):3070-9.
 23. Brixen K, Chapurlat R, Cheung AM, et al. Bone density, turnover, and estimated strength in postmenopausal women treated with odanacatib: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(2):571-80.
 24. Bone HG, Dempster DW, Eisman JA, et al. Odanacatib for the treatment of postmenopausal osteoporosis: development history and design and participant characteristics of LOFT, the Long-Term Odanacatib Fracture Trial. *Osteoporos Int*. 2015;26(2):699-712.
 25. Recker R, Dempster D, de Villiers T, et al. Effects of Odanacatib on bone structure and quality in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase III long-term odanacatib fracture trial (LOFT). *J Bone Miner Res* 29 (Suppl 1). Available at <http://www.asbmr.org/education/2014-abstracts>.
 26. McClung M, Langdahl B, Papapoulos S, et al. Odanacatib anti-fracture efficacy and safety in postmenopausal women with osteoporosis. Results from the phase III long-term odanacatib fracture trial (LOFT). *J Bone Miner Res* 29 (Suppl 1). Available at <http://www.asbmr.org/education/2014-abstracts>. [
 27. Harris S, Watts N, Genant H et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with risedronate therapy (VERT) study group. *JAMA*. 1999;282(14):1344-52.
 28. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998;280(24):2077-82.
 29. Cummings SR, San Marin J, McClung M et al. Denosumab for prevention of fracture in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361(8):756-65.
 30. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809-22.
 31. Runger TM, Adami S, Benhamou CL, et al. Morphea-like skin reactions in patients treated with the cathepsin K inhibitor balicatib. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(3):e 89- 96.
 32. Bromme D, Lecaille F. Cathepsin K inhibitors for

- osteoporosis and potential off-target effects. *Expert Opin Investig Drugs*. 2009;18(5):585-600.
33. Buhling F, Rocken C, Brasch F, et al. Pivotal role of cathepsin K in lung fibrosis. *Am J Pathol*. 2004;164:2203-16.
 34. Ng K. Potential role of odanacatib in the treatment of osteoporosis. *Clin Intern Ageing*. 2012;7:2235-47.
 35. Papapoulos S, McClung M, Langdahl B, et al. Safety and tolerability of odanacatib therapy in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase III long-term odanacatib fracture trial (LOFT). *J Bone Miner Res* 29 (Suppl 1). Available at <http://www.asbmr.org/education/2014-abstracts>.

Fratture femorali atipiche e osteonecrosi dei mascellari: ruolo del teriparatide

Ombretta Di Munno

UO Reumatologia, Università di Pisa

Riassunto. L'osteonecrosi dei mascellari (ONJ) e le fratture femorali atipiche (AFF) sono due rari eventi documentati in associazione con l'uso dei bisfosfonati (BPs). In realtà l'ONJ e le AFF sono apparse associate anche all'uso di altri potenti farmaci antiriassorbitivi come il denosumab (DNB) ed entrambi gli eventi si sono verificati anche nella popolazione generale non trattata con tali farmaci. Nei pazienti con osteoporosi, non oncologici, trattati con BPs o DNB l'incidenza stimata di ONJ, emersa nel documento della Task Force Internazionale del 2014 è risultata compresa fra 0.001% e 0.01%, di poco maggiore di quella stimata nella popolazione generale (<0,001%), mentre il rischio assoluto di AFF, emerso nel secondo documento della Task Force della Società Americana di Ricerca sul Metabolismo Minerale Osseo (ASBMR) è risultato compreso fra 3,2 e 50 casi su 100.000 pazienti/anno. Entrambi i documenti concludono comunque per un profilo rischi/benefici in termini di fratture evitate sicuramente favorevole nei confronti dei BPs e del DNB. La patogenesi dei due eventi è complessa, ma la riduzione del rimodellamento osseo (BT) conseguente all'uso di farmaci antiriassorbitivi è emersa come il meccanismo più rilevante. Sempre più numerose sono le segnalazioni sull'efficacia in entrambe le condizioni del trattamento con il teriparatide (TPTD). Il TPTD, attraverso il suo effetto anabolico di stimolo del BT, potrebbe di fatto contrastare gli effetti negativi sulla microarchitettura e resistenza ossea indotti da una eccessiva inibizione del BT da parte dei BPs e di altri potenti antiriassorbitivi. In conclusione dai dati attualmente disponibili il TPTD sembra rappresentare una potenziale opzione terapeutica nella gestione dell'ONJ e delle AFF; mancano tuttavia evidenze derivanti da studi controllati che permettano di trarre conclusioni definitive sulla sua reale efficacia.

Parole chiave: osteoporosi, bisfosfonati, ONJ, fratture femorali atipiche, teriparatide

Abstract. Atypical femoral fractures (AFF) and osteonecrosis of the jaw (ONJ) have emerged as potential complications in patients taking bisphosphonates (BPs), and more recently denosumab (DNB) therapy. Both the events also occur in patients with no exposure to these drugs, and the incidence is very low, particularly considering the number of femoral and vertebral fractures that could be prevented by BPs and DNB use. The 2014 second report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR) reported an absolute risk of AFF in patients on BPs ranging from 3.2 to 50 cases per 100,000 person-years, with higher risk associated with long-term exposure. The 2015 International Consensus on ONJ reported an estimated incidence at 0,001% to 0,01% in the osteoporotic patients, marginally higher than the incidence in the general population (<0,001%), and significantly lower than the incidence in the cancer patients receiving high-dose therapy. The pathophysiology of both conditions remains largely unclear; however, the long-term suppression of bone turnover (BT) has emerged as the main postulated mechanism. Teriparatide (TPTD) has been suggested as a promising agent in the management of both AFF and ONJ because of its osteoanabolic effects; TPTD could help overcome BPs potentially induced toxicity and contribute to the restoration of bone quality. Numerous anecdotal reports have documented the fracture healing in patients with AFF and enhanced osseous wound healing in patients with ONJ. However, in the absence of randomized controlled trials, no definite conclusion can be reached regarding the efficacy of TPTD treatment of both conditions.

Keywords: osteoporosis, bisphosphonates, ONJ, atypical femoral fractures, teriparatide

INTRODUZIONE

L'utilizzo dei bisfosfonati (BPs), che rappresentano a tutt'oggi il trattamento di prima scelta dell'osteoporosi (OP) primaria e di quella indotta da glucocorticoidi (GC) si è

accompagnato a una significativa riduzione dell'incidenza di fratture (Fx), incremento della densità minerale ossea e riduzione del rimodellamento osseo (BT); in coincidenza con la loro crescente diffusione nel mercato dei

farmaci, sia in Canada che in US, la riduzione delle Fx femorali è arrivata al 30%^[1,2]. Tuttavia, negli ultimi anni una notevole attenzione è stata posta alla possibile relazione fra l'uso di questi farmaci, soprattutto se prolungato, e la comparsa di Fx femorali atipiche (AFF) e osteonecrosi dei mascellari (ONJ)^[3-9]; di entrambi gli eventi anche le più recenti rassegne e documenti di società scientifiche ne sottolineano la comparsa anche in pazienti non esposti a tali trattamenti, una bassa incidenza soprattutto quando si considerano pazienti non oncologici trattati per OP ed un profilo rischi/benefici sicuramente favorevole in termini di Fx evitate^[10-15]. Tuttavia rappresentando l'OP un problema medico-sociale di crescente impatto per l'invecchiamento della popolazione mondiale, anche l'utilizzo dei BPs e di altri farmaci per la prevenzione ed il trattamento dell'OP e delle Fx che ne conseguono è destinato ad aumentare; pertanto queste due possibili complicanze continuano ad essere oggetto di meta-analisi, documenti e raccomandazioni di numerose società scientifiche non solo in termini di epidemiologia, meccanismi patogenetici, fattori di rischio, ma anche di prevenzione e trattamento.

FRATTURE FEMORALI ATIPICHE

Le AFF^[9], a differenza delle Fx femorali tipiche, che si realizzano a livello del collo e nella regione intertrocanterica, sono localizzate nella regione diafisaria e sottotrocanterica, e rappresentano il 5%-10% delle Fx femorali; di queste il 17%-29% rientra nella definizione di AFF che ne ha dato con dettagliati criteri, la Task Force della Società Americana di Ricerca sul Metabolismo Minerale Osseo (ASBMR) nel 2010^[10] e che sono stati solo parzialmente modificati nel secondo documento del 2014^[16]. In questo secondo documento tali Fx sono state classificate come Fx da stress o da insufficienza, la loro associazione con l'uso dei BPs, come emerso anche da recenti rassegne e studi di popolazione^[17,18], è stata ulteriormente rafforzata ed è stato inserito come farmaco di aumentato rischio anche il denosumab (DNB)^[16]. L'incidenza ed il rischio stimato delle AFF sono caratterizzati da un'ampia variabilità. Il rischio relativo (RR) associato all'uso dei BPs, che è emerso nel secondo documento dell'ASBMR è risultato variabile (da 2,1 a 128), mentre il rischio assoluto (AR) è risultato compreso fra 3.2 e 50 casi per 100.000 pazienti/anno^[16]. Anche l'ECCEO ha istituito un Gruppo di lavoro per l'identificazione delle AFF^[19]; dopo una revisione della letteratura nel periodo 1994-

2010, gli autori concludono che il numero stimato di AFF in associazione con l'uso di BPs è di 1 su 1000 pazienti/anno e che il rapporto rischi/benefici rimane sicuramente favorevole per i BPs. Un recentissimo studio di popolazione condotto in Svezia^[20], ha differenziato un RR associato all'uso di BPs di 55 per le donne e di 54 per gli uomini, aumentato di 3 volte nelle donne rispetto agli uomini, e con valori fino a 126 dopo 4 e più anni di trattamento, corrispondente ad un AR di 11 su 10.000 pazienti/anno; dallo stesso studio è inoltre emersa una riduzione del rischio del 70% per anno dall'interruzione del trattamento, come già documentato precedentemente dagli stessi autori^[5].

I meccanismi patogenetici, solo in parte chiariti, sono molto complessi ed includono effetti dei BPs sui cross-links e sul grado di invecchiamento del collagene, sull'angiogenesi, sulle proprietà meccaniche del tessuto osseo come la resistenza, la rigidità e la cristallinità, ma è soprattutto l'inibizione da parte dei BPs e del DNB del BT, soprattutto a livello intracorticale, che si identifica come il maggior responsabile. Il BT e quindi gli osteoclasti (OCs) hanno infatti un ruolo essenziale nella riparazione dei microdanni (microcracks) strutturali ossei, e pertanto gli effetti inibitori, soprattutto se eccessivi e prolungati, dei BPs favoriscono la progressione dei microcracks, compromettono la competenza meccanica ed interferiscono con i processi riparativi dell'osso^[9,11,16,21-24]. Sono stati individuati anche possibili fattori di rischio per la comparsa di tali Fx, fra i quali comorbidità come l'artrite reumatoide, farmaci come i GC e gli inibitori di pompa protonica, la durata della terapia con BPs e la geometria dell'arto inferiore con particolare riferimento all'angolo tibio-femorale^[5,10,11,16,18,25]. Sembra pertanto opportuno, visto l'utilizzo dei BPs e del DNB destinato a crescere in tutto il mondo, come suggerito dalla Task Force dell'ASBMR^[10,16], dal Gruppo di lavoro dell'ECCEO^[19], dalla FDA^[26,27] e dall'EMA^[28], considerare il possibile rischio, di tali Fx legato alla loro assunzione, soprattutto se prolungata; al momento non c'è comunque alcuna indicazione a sospenderne l'impiego in quanto i benefici che ne derivano, in termini di Fx tipiche evitate, di gran lunga superano il rischio di un evento comunque molto raro^[11,16,19,27].

OSTEONECROSI DEI MASCELLARI

L'ONJ^[9], la cui prima segnalazione in pazienti oncologici trattati con BPs, specificamente N-BPs, per malattia metastatica scheletrica

risale al 2003^[29] è stata oggetto di crescente interesse negli anni successivi per la sua comparsa, come recentemente documentato^[30], in pazienti con OP, in trattamento con BPs sia intravenosi che orali, anche se con un rischio 100 volte inferiore^[13]. Numerose società scientifiche come la Task Force dell'ASBMR^[31] e la Task Force Internazionale dell'ONJ^[12], l'Associazione Americana dei chirurghi orali e maxillofacciali^[13,15], quella degli odontoiatri australiani^[6] e nordamericani^[32], la stessa FDA^[33] ne hanno valutato l'impatto epidemiologico, i meccanismi patogenetici, i fattori di rischio, la diagnosi ed i vari stadi di severità, le strategie di prevenzione e trattamento in rapporto al grado di severità.

Alla luce di più recenti evidenze che hanno documentato la comparsa di ONJ non solo in pazienti con OP^[7,8,30] in terapia con BPs, ma anche in pazienti, prevalentemente oncologici,^[14,15,32,34,35] in trattamento con DNB o con farmaci antiangiogenici^[12,13], è stato proposto che l'ONJ, caratterizzata da:

1. trattamento in corso o precedente con farmaci antiassorbitivi o antiangiogenici,
2. zona esposta di osso o presenza di fistola ossea intra- o extraorale nella regione maxillo-facciale che persiste da più di 8 settimane,
3. nessuna storia di terapia radioattiva o di malattia metastatica nella regione mascellare, sia più correttamente definita come MRONJ (Medication Related ONJ)^[13].

L'esatta prevalenza ed incidenza di questo evento, nonostante le numerose rassegne e documenti, rimangono molto variabili^[9]. Uno dei numerosi studi di popolazione, condotto in Australia, ha riportato una prevalenza stimata di 0,88%-1,15% in pazienti oncologici trattati con BPs intravenosi verso una prevalenza di 0,01%-0,04% in pazienti osteoporotici trattati con BPs orali^[36] e il documento della Task Force dell'ASBMR riporta in quest'ultima categoria di pazienti, una incidenza stimata fra 1/10.000 e <1/100.000 pazienti/anno^[31]. Nel recente documento della Task Force Internazionale dell'ONJ^[12], l'incidenza percentuale stimata di ONJ nei pazienti osteoporotici risulta compresa fra 0.001 e 0.01, di poco più elevata di quella nella popolazione generale (<0,001); più specificamente l'incidenza stimata nei pazienti trattati con BPs orali risulta compresa fra 1.04 e 69 casi su 100.000 pazienti/anno, quella nei pazienti trattati con BPs intravenosi fra 0 e 90 e quella nei pazienti trattati con DNB fra 0 e 30,2. L'incidenza di tale complicanza risulta inoltre essere aumentata per l'esposizione prolungata

ai BPs, in particolare se oltre i 4 anni e per quelli intravenosi rispetto a quelli orali^[12,13].

La patogenesi dell'ONJ, per alcuni aspetti non ancora del tutto chiarita, sembra comunque riconoscere come fattore determinante, in analogia con la patogenesi delle AFF^[22,23], l'inibizione dell'attività, differenziazione e sopravvivenza degli OCs con conseguente riduzione del BT^[3,6-9,15,31,36,37]. L'inibizione del BT, particolarmente elevato nell'osso mandibolare e mascellare, ad opera dei BPs e di altri potenti agenti antiassorbitivi come il DNB^[9,12,13,15,32] ostacola di conseguenza il processo di guarigione, in risposta ai microtraumi fisiologici e soprattutto a procedure invasive (estrazioni dentarie, chirurgia periapicale, impianti ecc...), essendo l'attività osteoclastica fondamentale nel processo riparativo^[38,39]. Il ruolo determinante dell'inibizione del BT sembra emergere anche dalla segnalazione di osteomielite mandibolare in due malattie rare, geneticamente determinate, come l'osteopetrosi e la picnodisostosi, entrambe caratterizzate da ridotta attività degli osteoclasti^[40,41].

Nel microambiente osseo orale intervengono poi l'infezione batterica (sostenuta più frequentemente da actinomiceti) favorita dall'esposizione dell'osso e la ridotta angiogenesi che contribuiscono alla comparsa di necrosi e di osteomielite^[6,12,13,22,42]. Recentemente un ruolo importante è stato attribuito ai meccanismi dell'immunità, sia di tipo innato che acquisito, per alterata funzionalità dei macrofagi e dei monociti^[43,44] e tardiva deplezione dei T linfociti γ/δ ad opera dei BPs^[6,12,13,37,44,45].

Nella patogenesi dell'ONJ^[9] sono stati identificati come fattori di rischio, oltre ai traumatismi e alle procedure odontoiatriche di vario tipo, altri fattori legati al paziente (scarsa igiene orale, periodontopatie e altre patologie del cavo orale, abuso di alcol e di caffè, neoplasie, trattamenti immunosoppressori, età avanzata) e al farmaco (N-BPs intravenosi, che nei pazienti oncologici sono utilizzati a dosi da 6 a 10 volte superiori a quelle che si impiegano nei pazienti con OP e comparabili in questi ultimi a decine di anni di trattamento^[6,8,12,13,22,37].

TERIPARATIDE ED OSSO

Il teriparatide (TPTD), che è il frammento N-terminale 1-34 del PTH, è il farmaco anabolico approvato per il trattamento dell'OP ad elevato rischio di Fx^[46]; esso favorisce la formazione ossea a livello trabecolare endostale e periostale, con aumento sia della connettività trabecolare che dello spessore corticale, cui

conseguono un incremento della resistenza microarchitetturale dell'osso^[47].

Il trattamento con TPTD si associa ad una espansione del pool degli osteoblasti (OBs) e dei loro precursori stimolando, presumibilmente come il PTH nativo, la popolazione delle cellule staminali mesenchimali (MSC) verso la differenziazione osteogenica e condrogenica^[46,48,49]. A livello di segnali che regolano la biologia del tessuto osseo c'è infatti un effetto stimolatorio sul segnale osteoformativo Wnt, attraverso l'aumentata produzione della proteina Wnt10b (sia direttamente che indirettamente con il coinvolgimento dei linfociti T)^[48,50] e l'inibizione della sclerostina osteocitaria^[46,51] e dell'espressione locale di DKK-1^[52], entrambi antagonisti del segnale Wnt; in aggiunta anche l'espressione del fattore di crescita ossea IGF-1, è potenziata dal TPTD^[53]. Lo stimolo alla neoformazione si accompagna ad uno stimolo al riassorbimento osseo attraverso una aumentata espressione di RANKL ed una ridotta liberazione di OPG nel microambiente osseo^[48,54]; l'aumentata attivazione degli OCs che ne consegue favorisce l'interazione fra OCs e OBs, ma il TPTD aumenta anche l'interazione tra OBs e osteociti, cellule che svolgono un ruolo fondamentale per iniziare il ciclo di rimodellamento nei processi riparativi ossei^[55]. E' ben documentato come l'effetto anabolico di questo farmaco sia caratterizzato dall'aumento dei marcatori del BT, più rapido e precoce per quelli di neoformazione, più tardivo e di minor entità per quelli di riassorbimento (finestra anabolica)^[46].

FRATTURE FEMORALI ATIPICHE E RUOLO DEL TERIPARATIDE

Oltre la metà dei pazienti che vanno incontro ad una AFF presentano sintomi prodromici consistenti in dolore alla coscia o all'inguine che precedono l'evento fratturativo^[9,11,16]. In tal caso, se l'esecuzione della risonanza magnetica (RM) o della tomografia computerizzata (CT) evidenzia la presenza di lesioni suggestive per una AFF incompleta, si raccomanda l'immediata interruzione dei BPs (o del DNB) ed una adeguata supplementazione con calcio e vitamina D^[11,16].

Recentemente sono aumentate le segnalazioni sull'utilizzo del TPTD in pazienti con AFF^[11,16]. La potenziale efficacia del TPTD trova un razionale biologico nella sua attività osteoanabolica, con stimolazione del BT e incremento della resistenza microarchitetturale del tessuto osseo, cui consegue una riduzione dell'accumulo di microdanni^[48,56,57]. Lo stimolo

del BT sembra di fatto contrastare gli effetti negativi sui microdanni ossei di una sua eccessiva e prolungata inibizione ad opera dei BPs e di altri potenti antiriassorbitivi come il DNB. Specificamente nel processo di guarigione delle Fx il TPTD potrebbe intervenire nella differenziazione delle MSC verso la linea osteogenica e condrogenica^[48,49,56], di fondamentale importanza per iniziare condrogenesi, formazione e rimodellamento del callo osseo, tappe che precedono la neoformazione ossea e la successiva riparazione della Fx con fusione ossea finale^[56,58].

L'efficacia del TPTD nella riparazione della AFF è documentata al momento solo da case-reports e da studi che hanno valutato esigui numeri di pazienti. C'è un unico studio prospettico controllato, condotto su 102 donne in menopausa, che ha documentato l'efficacia del TPTD alla dose giornaliera sottocutanea di 20 µg, ma non di 40 µg, nella guarigione delle Fx del radio distale^[59].

Alcuni case-reports, segnalati nel secondo documento della Task Force dell'ASBMR sulle AFF, hanno evidenziato, dopo periodi di trattamento variabili e più frequentemente con la dose giornaliera sottocutanea di 20 µg, l'attenuazione del dolore, la riduzione dell'edema osseo intorno alla Fx (documentato con RM) e la completa guarigione della Fx^[16].

Uno studio australiano^[60] ha valutato prospetticamente 14 pazienti con AFF che precedentemente avevano assunto BPs per un periodo compreso fra 4-10 anni, 5 dei quali, per non-unione della Fx, venivano trattati con TPTD (20 µg giornalieri sottocutanei) per 6 mesi; nei pazienti trattati si è osservato un incremento di 2-3 volte dei marcatori di BT e la guarigione completa della Fx, documentata con scintigrafia ossea.

Uno studio giapponese^[61] ha invece valutato retrospettivamente 45 pazienti con AFF complete e incomplete, che avevano assunto BPs per più di 12 mesi: 24 pazienti non venivano trattati e 21 pazienti venivano trattati con TPTD; all'interno di ciascuno dei due gruppi venivano suddivisi quelli trattati chirurgicamente per AFF complete e quelli trattati in modo conservativo per AFF incomplete. In tutti i pazienti trattati chirurgicamente il TPTD aveva ridotto significativamente sia il tempo di guarigione della Fx che la frequenza di ritardato consolidamento e di non-unione; nei pazienti in trattamento conservativo non erano emerse invece differenze derivanti dall'impiego del TPTD^[61].

Interessanti aspetti di istomorfometria

quantitativa sono documentati da un recentissimo studio nord americano^[62] che ha valutato 15 pazienti, tutti precedentemente trattati con alendronato per un periodo compreso fra 6-11 anni; tutti i pazienti presentavano AFF complete ed erano già stati trattati chirurgicamente con chiodo intramidollare. La biopsia basale evidenziava in tutti che i 3 parametri istomorfometrici dinamici misurati (velocità di formazione ossea - VFR, velocità di apposizione minerale - MAR, rapporto superficie in mineralizzazione/ superficie ossea - MS/BS) avevano valori inferiori a quelli dei soggetti normali, addirittura non misurabili in 7 di essi; la terapia con TPTD (20 µg giornalieri sottocutanei) induceva, dopo 12 mesi, un aumento di tutti i 3 parametri. Le microfotografie della biopsia ossea di uno dei pazienti mostravano l'assenza di attività osteoblastica e osteoclastica con la mancanza assoluta di tessuto osteoide prima del trattamento, mentre dopo si evidenziavano numerose trabecole ricoperte di tessuto osteoide, aspetto questo indicativo di una ripresa dell'attività osteoblastica. I parametri di BT, misurati anch'essi prima e dopo il trattamento con TPTD, non correlavano con i parametri istomorfometrici; comunque i valori della fosfatasi alcalina ossea aumentavano in tutti^[62]. In conclusione, dai dati attualmente disponibili, la Task Force dell'ASBMR in entrambi i documenti^[10,16] suggerisce il possibile utilizzo del TPTD sia nel trattamento conservativo che nei casi in cui, dopo 4-6 settimane di trattamento chirurgico, ci sia un ritardo nel processo di guarigione. Ovviamente si sottolinea l'impossibilità di conclusioni definitive sulla sua reale efficacia in mancanza di studi controllati^[10,16].

OSTEONECROSI DEI MASCELLARI E RUOLO DEL TERIPARATIDE

Tutte le principali società scientifiche e associazioni di medici odontoiatrici e chirurghi maxillofacciali, incluse la Società Italiana dell'OP, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) e l'associazione Nazionale Dentisti Italiani (ANDI) in un documento congiunto (<http://www.giornaledellasiommms.it/index.html?cat=1&id=22>) hanno elaborato una serie di raccomandazioni per ridurre il rischio di ONJ^[6,9,12,13,31] in pazienti in trattamento con BPs e/o DNB, soprattutto se pazienti oncologici, immunodepressi, con ben noti fattori di rischio e se i BPs sono intravenosi e ad alti dosaggi. In particolare si raccomandano norme generali di corretta igiene orale e

periodici controlli odontoiatrici, con particolare riferimento ad un precoce riconoscimento delle lesioni iniziali e alla stadiazione del grado di severità dell'ONJ^[6,13]; a queste si aggiungono poi specifiche e dettagliate procedure chirurgiche da adottare quando si intervenga in pazienti in trattamento con BPs orali e intravenosi come una adeguata profilassi con antimicrobici orali (clorexidina) e antibiotici sistemici prima e dopo l'intervento^[6,12,13,31].

Sia nel recente documento della società americana dei chirurghi orali e maxillofacciali^[13] che in quello della Task Force Internazionale^[12] si affronta anche il problema dei possibili vantaggi derivanti dall'interruzione del trattamento con BPs o DNB in pazienti che debbano sottoporsi ad una estrazione dentaria o altre procedure invasive.

Una raccomandazione condivisa suggerisce di intervenire con procedure odontoiatriche invasive (estrazioni dentarie, impianti, ecc...) prima di iniziare tali trattamenti, ovviamente se possibile^[12,13], mentre manca un parere unanime sulla necessità e sui vantaggi della loro interruzione quando siano già in corso^[6,15,12,13,63].

La Task Force internazionale, pur tenendo conto del rischio di ONJ estremamente basso soprattutto nei pazienti non oncologici, del fatto che i BPs si fissano nell'osso per molti anni e che non esistono evidenze in favore, suggerisce tuttavia di sospenderli almeno fino alla guarigione dei tessuti molli^[12]; sottolinea comunque che il giudizio clinico in termini di rischio/beneficio rimane sempre essenziale. Anche l'FDA nel documento del 2011^[64] e il documento dei chirurghi orali e maxillofacciali americani^[13] confermano una mancanza di dati sostanziali e di evidenze sui vantaggi o gli svantaggi dell'interruzione del trattamento e/o della sua durata per quanto riguarda il rischio di ONJ^[13] concludendo tuttavia con un possibile e teorico beneficio della sua sospensione nei pazienti in terapia da oltre 4 anni o con particolari fattori di rischio^[13].

Nella maggior parte dei pazienti l'ONJ viene trattata in modo conservativo con misure specifiche, soprattutto impostate su una terapia antibiotica locale e sistemica con l'obiettivo di eliminare il dolore, controllare l'infezione dell'osso e delle parti molli, ridurre la comparsa e/o la progressione della necrosi ossea^[12,13,15,63]. Ovviamente se la terapia conservativa ha fallito o nei casi di stadi avanzati di ONJ si dovrà ricorrere all'intervento chirurgico (resezione, sequestrectomia)^[65].

Una serie di case-reports e di studi, comunque sempre di piccole dimensioni, ha riportato i

vantaggi dell'utilizzo di alcune strategie di trattamento non chirurgiche come la camera iperbarica, la laser terapia, le infusioni di plasma arricchito di piastrine, l'impiego delle proteine morfogenetiche ossee^[13]. A questi trattamenti, la cui efficacia reale necessita di studi controllati, si sono aggiunte sempre più numerose segnalazioni sui vantaggi derivanti dall'impiego del TPTD^[12,13,15] nei casi non responsivi alla terapia conservativa o come trattamento adiuvante nella resezione chirurgica dell'osso necrotico. Il razionale biologico della potenziale efficacia del TPTD è ovviamente riconducibile all'effetto di stimolo sul BT che contrasta l'effetto inibitorio da parte dei BPs e di altri antirassorbitivi. Nell'ONJ il TPTD può "revitalizzare" l'osso con almeno tre meccanismi:

1. diretta stimolazione degli OBs indipendente dall'effetto stimolatorio derivante dall'interazione OBs-OCs nel microambiente osseo;
2. attivazione del segnale Wnt;
3. aumento del reclutamento e dell'attivazione degli OCs provenienti dal torrente circolatorio con la finalità di rimuovere l'osso necrotico^[42]. A questi tre meccanismi sono da aggiungere i possibili effetti immunomodulatori del TPTD^[48] sugli aspetti immunitari della patogenesi dell'ONJ recentemente emersi^[12,13,42,44,45].

I primi case-reports hanno evidenziato, dopo periodi vari di utilizzo delle TPTD alle stesse dosi utilizzate nell'OP (20µg giornalieri sottocutanei), una riduzione del dolore, un miglioramento dell'ulcerazione orale e della necrosi ossea fino alla guarigione completa, documentata con radiografia e/o con CT.^[66-68] Altri sei casi di completa risoluzione clinica sono stati segnalati successivamente^[42]; in questi sei casi gli stadi di severità dell'ONJ erano compresi tra 1 e 3^[13] e la durata del trattamento con TPTD variava da 1 a 5 mesi. In alcuni case-reports sono stati anche misurati i marcatori di BT che hanno evidenziato incrementi significativi dopo 2-3 mesi di trattamento a conferma dell'effetto stimolatorio del TPTD sul BT^[69,70]. È interessante segnalare anche un caso di risoluzione completa, documentata con CT, di ONJ di stadio 3 con l'utilizzo del TPTD in somministrazione sottocutanea settimanale (56µg)^[71]. Un recente case-report spagnolo ha invece riportato l'insuccesso della terapia con TPTD per 8 mesi in una donna di 79 anni con artrite reumatoide, in trattamento con GC, metotrexate e rituximab, che aveva precedentemente ricevuto

ibandronato orale mensile per 32 mesi^[72]. Come gli stessi autori ed altri autori^[73] commentano in proposito, l'effetto immunosoppressivo della malattia, del rituximab (di cui è documentata a livello articolare una inibizione del RANKL e quindi dell'osteoclastogenesi)^[74], dei GC (che inibiscono il segnale Wnt e quindi l'osteof ormazione), potrebbe avere interferito negativamente con l'effetto osteoanabolico del TPTD^[72,73].

In conclusione, dai dati attualmente disponibili il TPTD sembra rappresentare una potenziale opzione terapeutica nella gestione dell'ONJ.

Al momento mancano tuttavia evidenze derivanti da studi controllati e condotti su ampie casistiche, sulla reale efficacia, sulla tempistica (negli stadi iniziali di diagnosi o quando le altre procedure conservative abbiano fallito?) e sulla modalità (nel trattamento conservativo o come adiuvante nel trattamento chirurgico?) del suo impiego.

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia la dott.ssa Arianna Meucci per la revisione editoriale del presente manoscritto.

BIBLIOGRAFIA

1. Leslie W.D., O'Donnell S., Jean S. et al. Trends in hip fracture rates in Canada. *JAMA* 2009, 302(8):883-889.
2. Brauer C.A., Coca-Perraillon M., Cutler D.M., Rosen A.B. Incidence and Mortality of Hip Fractures in the United States. *JAMA* 2009, 302(14):1573-1579.
3. Pazianas M., Abrahamsen B. Safety of bisphosphonates. *Bone* 2011, 49(1):103-110.
4. Schilcher J., Aspenberg P. Incidence of stress fractures of the femoral shaft in women treated with bisphosphonate. *Acta Orthop* 2009, 80(4):413-415.
5. Schilcher J., Michaëlsson K., Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011, 364(18):1728-1737.
6. Borromeo G.L., Tsao C.E., Darby I.B., Ebeling P.R. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Aust Dent J* 2011, 56(1):2-9.
7. Pazianas M., Miller P., Blumentals W.A. et al. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* 2007, 29(8):1548-1558.
8. Rizzoli R., Reginster J.Y., Boonen S. et al. Adverse Reactions and Drug-Drug Interactions in the Management of Women with Postmenopausal Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2011, 89(2):91-104.
9. Di Munno O., Delle Sedie A., Mazzantini M. Eventi avversi dei bisfosfonati. Aggiornamento in tema di Bisfosfonati 2012, 13(1): 3-30.
10. Shane E., Burr D., Ebeling P.R. et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010, 25(11):2267-2294.

11. Gun-Il I., Seung-Hyo J. Pathogenesis, Management and Prevention of Atypical Femoral Fractures. *J Bone Metab* 2015, 22(1):1-8.
12. Khan A.A., Morrison A., Hanley D.A. et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *J Bone Miner Res* 2015, 30(1): 3-23.
13. Ruggiero S.L., Dodson T.B., Fantasia J. et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014, 72(10):1938-1956.
14. Spanou A., Lyritis G.P., Chronopoulos E., Tournis S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a literature review. *Oral Dis.* 2015, Mar 2. [Epub, in corso di stampa].
15. Allen M.R., Ruggiero S.L. A review of pharmaceutical agents and oral bone health: how osteonecrosis of the jaw has affected the field. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014, 29(1):e45-57.
16. Shane E., Burr D., Abrahamsen B. et al. Atypical Subtrochanteric and Diaphyseal Femoral Fractures: Second Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014, 29(1):1-23.
17. Erviti J., Alonso A., Oliva B. et al. Oral bisphosphonates are associated with increased risk of subtrochanteric and diaphyseal fractures in elderly women: a nested case-control study. *BMJ Open.* 2013, 3(1).
18. Gedmintas L., Solomon D.H., Kim S.C. Bisphosphonates and Risk of Subtrochanteric, Femoral Shaft, and Atypical Femur Fracture: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Bone Miner Res* 2013, 28(8):1729-1737.
19. Rizzoli R., Akesson K., Bouxsein M. et al. Subtrochanteric fractures after long-term treatment with bisphosphonates: a European Society on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, and International Osteoporosis Foundation Working Group Report. *Osteoporos Int* 2011, 22(2):373-390.
20. Schilcher J., Koeppen V., Aspenberg P., Michaëlsson K. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. Full report of a nationwide study. *Acta Orthop* 2015, 86(1): 100-107.
21. Burr D.B., Turner C.H., Naick P. et al. Does microdamage accumulation affect the mechanical properties of bone? *J Biomech* 1998, 31(4):337-345.
22. Compston J. Pathophysiology of atypical femoral fractures and osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int* 2011, 22(12):2951-2961.
23. Subramanian G., Fritton J.C., Quek S.Y. Osteonecrosis and Atypical Fractures - Common Origins? *Osteoporos Int* 2013, 24(2):745-746.
24. Tamminen I.S., Yli-Kyyny T., Isaksson H. et al. Incidence and bone biopsy findings of atypical femoral fractures. *J Bone Miner Metab* 2013, 31(5):585-594.
25. Sasaki S., Miyakoshi N, Hongo M., Kasukawa Y., Shimada Y. Low-energy diaphyseal femoral fractures associated with bisphosphonate use and severe curved femur: a case series. *J Bone Miner Metab* 2012, 30(5):561-567.
26. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm203891.htm>
27. Edwards B.J., Bunta A.D., Lane J. et al. Bisphosphonates and nonhealing femoral fractures: analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) and international safety efforts: a systematic review from the Research on Adverse Drug Events And Reports (RADAR) project. *J Bone Joint Surg Am* 2013, 95(4):297-307.
28. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Bisphosphonates_31/WC500105287.pdf. Materiale consultato il 19/06/2015.
29. Marx R.E. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003, 61(9):1115-1117.
30. Lee S.-H., Chang S.S., Lee M., Chan R.C., Lee C.C. Risk of osteonecrosis in patients taking bisphosphonates for prevention of osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2014, 25(3):1131-1139.
31. Khosla S., Burr D., Cauley J. et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007, 22(10):1479-1491.
32. Uyanne J., Calhoun C.C., Le A.D. Antiresorptive drug-related osteonecrosis of the jaw. *Dent Clin North Am* 2014, 58(2):369-384.
33. United States. Food and Drug Administration. Office of Drug Safety. Postmarketing safety Review. Bisphosphonates. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4095B2_03_04-FDA-Tab3.pdf. Materiale consultato il 27/06/2015.
34. Boquete-Castro A., Gómez-Moreno G., Calvo-Guirado J.L., Aguilar-Salvatierra A., Delgado-Ruiz R.A. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials. *Clin Oral Implants Res* 2015, Feb 2. [Epub, in corso di stampa].
35. Qi W.-X., Tang L.N., He A.N., Yao Y., Shen Z. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2014, 19(2):403-410.
36. Mavrokokki T., Cheng A., Stein B., Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007, 65(3):415-423.
37. Kumar V., Sinha R.K. Evolution and etiopathogenesis of bisphosphonates induced osteonecrosis of the jaw. *N Am J Med Sci* 2013, 5(4):260-265.
38. Rody W.J. Jr, King G.J., Gu G. Osteoclast recruitment to sites of compression in orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001, 120(5):477-489.
39. Schell H., Lienau J., Epari D.R. et al. Osteoclastic activity begins early and increases over the course of bone healing. *Bone* 2006, 38(4):547-554.
40. Bathi R.J., Masur V.N. Pyknodysostosis--a report of two cases with a brief review of the literature. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2000, 29(6):439-442.
41. Steiner M., Gould A.R., Means W.R. Osteomyelitis of the mandible associated with osteopetrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 1983, 41(6):395-405.
42. Subramanian G., Cohen H.V., Quek S.Y. A model for the pathogenesis of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and teriparatide's potential role in its resolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011, 112(6):744-753.
43. Pazianas M. Osteonecrosis of the jaw and the role of macrophages. *J Natl Cancer Inst* 2011, 103(3):232-240.
44. Kalyan S., Quabius E.S., Wiltfang J., Mönig H., Kabelitz D. Can Peripheral Blood gd T Cells Predict Osteonecrosis of the Jaw? An Immunological Perspective on the Adverse Drug Effects of Aminobisphosphonate Therapy.

- J Bone Miner Res 2013, 28(4): pp 728-735.
45. Rossini M., Adami S., Viapiana O. et al. Long-term effects of amino-bisphosphonates on circulating $\gamma\delta$ T cells. *Calcif Tissue Int* 2012, 91(6):395-399.
 46. Canalis E., Giustina A., Bilezikian J.P. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007, 357(9):905-916.
 47. Dempster D.W., Cosman F., Kurland E.S. et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001, 16(10):1846-1853.
 48. Pacifici R. The immune system and bone. *Arch Biochem Biophys* 2010, 503(1):41-53.
 49. Kakar S., Einhorn T.A., Vora S. et al. Enhance Chondrogenesis and Wnt Signaling in PTH-Treatment Fractures. *J Bone Miner Res* 2007, 22(12):1903-1912.
 50. Gao Y., Wu X., Terauchi M. et al. T cells potentiate PTH-induced cortical bone loss through CD40L signaling. *Cell Metab* 2008, 8(2):132-145.
 51. Bellido T., Ali A.A., Gubrij I. et al. Chronic elevation of parathyroid hormone in mice reduces expression of sclerostin by osteocytes: a novel mechanism for hormonal control of osteoblastogenesis. *Endocrinology* 2005, 146(11):4577-4583.
 52. Kulkarni N.H. Effects of parathyroid hormone on Wnt signaling pathway in bone. *J Cell Biochem* 2005, 95(6):1178-1190.
 53. Ellegaard M., Jørgensen N.R., Schwarz P. Parathyroid hormone and bone healing. *Calcif Tissue Int* 2010, 87(1):1-13.
 54. Jilka R.L. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone* 2007, 40(6):1434-1446.
 55. Nakahama K. Cellular communications in bone homeostasis and repair. *Cell Mol Life Sci* 2010, 67(23):4001-4009.
 56. Bukata S.V., Puzas J.E. Orthopedic Uses of Teriparatide. *Curr Osteopor Rep* 2010, 8(1):28-33.
 57. Dobnig H., Stepan J.J., Burr D.B. et al. Teriparatide reduces bone microdamage accumulation in postmenopausal women previously treated with alendronate. *J Bone Miner Res* 2009, 24(12):1998-2006.
 58. Borges J.L., Freitas A., Bilezikian J.P. Accelerated fracture healing with teriparatide. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2013, 57(2):153-156.
 59. Aspenberg P., Genant H.K., Johansson T., et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J Bone Miner Res* 2010, 25(2):404-414.
 60. Chiang C.Y., Zebaze R.M., Ghasem-Zadeh A., Iuliano-Burns S., Hardidge A., Seeman E. Teriparatide improves bone quality and healing of atypical femoral fractures associated with bisphosphonate therapy. *Bone* 2013, 52(1):360-365.
 61. Miyakoshi N., Aizawa T., Sasaki S. et al. Healing of bisphosphonate-associated atypical femoral fractures in patients with osteoporosis: a comparison between treatment with and without teriparatide. *J Bone Miner Metab* 2014. [Epub, in corso di stampa].
 62. Miller P.D., McCarthy E.F. Bisphosphonate-associated atypical sub-trochanteric femur fractures: paired bone biopsy quantitative histomorphometry before and after teriparatide administration. *Semin Arthritis Rheum* 2015, 44(5):477-482.
 63. Hellstein J.W., Adler R.A., Edwards B. et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2011, 142(11):1243-1251.
 64. Background document for Meeting of Advisory Committee for Meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. United States. Food and Drug Administration.
 65. September 9, 2011; <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/ucm270958.pdf>.
 66. Ferlito S, Puzzo S., Palermo F., Verzi P. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012, 50(5):425-429.
 67. Harper RP and Fung E (2007). Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg* 65:573-580.
 68. Lau AN and Adachi JD (2009). Resolution of Osteonecrosis of the Jaw After Teriparatide [Recombinant Human PTH-(1-34)] Therapy. *J Rheumatol* 36:1835-7.
 69. Cheung A., Seeman E. Teriparatide Therapy for Alendronate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. *N Engl J Med* 2010, 363(25): 2473-2474.
 70. Kwon Y.D., Lee D.W., Choi B.J., Lee J.W., Kim D.Y. Short-term teriparatide therapy as an adjunctive modality for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int*. 2012, 23(11):2721-2725.
 71. Iwamoto J., Yago K., Sato Y., Matsumoto H. Teriparatide therapy for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in an elderly Japanese woman with severe osteoporosis. *Clin Drug Investig* 2012, 32(8):547-553.
 72. Yoshiga D., Yamashita Y., Nakamichi I. et al. Weekly teriparatide injections successfully treated advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int* 2013, 24(8):2365-2369.
 73. Narváez J., Narváez J.A., Gómez-Vaquero C., Nolla J.M. Lack of response to teriparatide therapy for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int* 2013, 24(2):731-733.
 74. Subramanian G., Queck S.Y.P. Comment on Narváez et al.: lack of response to teriparatide therapy for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Osteoporos Int* 2013, 24(2):735-736.
 75. Boumans M.J., Thurlings R.M., Yeo L. et al. Rituximab abrogates joint destruction in rheumatoid arthritis by inhibiting osteoclastogenesis. *Ann Rheum Dis* 2012, 71(1): 108-113.

Valutazione dell'apparato muscoloscheletrico in Medicina del Lavoro

Oriano Mercante

UOC Medicina Riabilitativa - POR INRCA ANCONA

Riassunto. Il lavoro illustra come le patologie muscoloscheletriche da sovraccarico meccanico siano molto diffuse tra i lavoratori con pesanti conseguenze che ricadono sul lavoratore ma anche sull'azienda nonché sulla spesa sanitaria e previdenziale. Epidemiologia, fattori di rischio, prevenzione e trattamento delle principali patologie vengono analizzati dettagliatamente.

Parole chiave: disturbi muscoloscheletrici, prevenzione, movimentazione carichi

Abstract. The paper illustrates how musculoskeletal mechanical overload is widespread among workers with heavy consequences that fall on the worker but also about the company as well as on the healthcare and social security. Epidemiology, risk factors, prevention and treatment of major diseases are analyzed in detail.

Keywords: musculoskeletal disorders, prevention, load handling

INTRODUZIONE

Malattie e disturbi muscoloscheletrici da sovraccarico biomeccanico (in sigla "DMS") sono assai diffusi tra lavoratrici e lavoratori e costituiscono una delle principali cause di assenza per malattia in molte attività. Quasi il 25% dei lavoratori dell'Unione Europea^[1] soffre di mal di schiena e il 23% lamenta dolori muscolari. Il 62% dei lavoratori svolge operazioni ripetitive con le mani o le braccia per un quarto dell'orario di lavoro; il 46% lavora in posizioni dolorose o stancanti; il 35% trasporta o movimentata carichi pesanti. Di qui l'interesse più volte dimostrato dalla Comunità Europea con numerosi studi sull'argomento, tra i quali si segnala la ricerca denominata "Fit for work?" ("Idoneo al lavoro?") del 2009, per valutare l'impatto dei DMS sulla popolazione lavorativa dei 27 Paesi dell'UE e le possibili buone prassi da adottare. In Italia, secondo alcune stime epidemiologiche, almeno cinque milioni di lavoratori svolgono abitualmente attività lavorative che prevedono la movimentazione manuale di carichi. Fra questi lavoratori, i disturbi e le malattie acute e croniche della schiena sono diffusi più che in altre collettività di lavoro. Nel periodo 2005-2009 i casi di DMS denunciati all'INAIL^[2] sono stati 7.926 nel 2005; 9.198 nel 2006; 10.427 nel 2007; 12.094 nel 2008 e 16.593 nel 2009, con un trend di netta

crescita. Ad essi vanno aggiunti alcune centinaia di casi di neuropatie periferiche, una parte delle quali è ascrivibile a sovraccarico biomeccanico, e meno di 200 casi in media di malattie osteoarticolari e angioneurotiche al sistema mano braccio causate da strumenti vibranti. Gli operatori sanitari (IP, OSS) sono tra le categorie professionali più colpite da patologie della colonna vertebrale e patologie della spalla fin dai primi anni di attività di assistenza, in conseguenza della mobilitazione di pazienti in assenza di adeguata ausiliazione.

Le stime della prevalenza di lombalgia tra gli infermieri italiani sono molto eterogenee a causa dell'assenza di case definition e metodiche di raccolta dei dati standardizzate; gli studi disponibili in letteratura forniscono valori di prevalenza annuale compresi tra il 33 e l'86%.

Da un recente studio INAIL^[2] si rileva una elevata prevalenza di sintomi osteoarticolari nel personale sanitario presenti già all'assunzione (12%) e poi incidenti (44.4%) con valori significativamente più bassi nei maschi (37%) rispetto alle femmine (46.3%). Nel suo studio D'Agostin^[3] ha evidenziato un'elevata prevalenza di disturbi muscolo scheletrici e comorbidità nei lavoratori giornalieri, rispetto ai turnisti. Nei giornalieri la prevalenza di sintomi alla schiena (63% vs 50%), collo (54% vs 42%) ed arti superiori (26% vs 12%) era significativamente maggiore. In

particolare, negli infermieri giornalieri la prevalenza di disturbi agli arti superiori era significativamente più elevata ($p < 0,01$) rispetto agli infermieri che lavoravano in turno; mentre nei tecnici giornalieri la prevalenza di disturbi al collo era superiore ($p < 0,05$) rispetto ai turnisti. Comunque, il personale giornaliero presentava un'età media e un'anzianità lavorativa significativamente maggiori rispetto al personale in turno. Lo studio ha inoltre dimostrato la rilevanza del fenomeno infortunistico nella categoria infermieristica, in particolare tra gli infermieri turnisti in servizio presso le strutture operative dell'area medica e chirurgica.

Anche i fisioterapisti che lavorano in ambito ospedaliero non sono immuni da DMS, raggiungendo percentuali di limitati/prescritti che in talune realtà superano il 50%.

I fattori di rischio ritenuti, dalla letteratura scientifica, rilevanti per i disturbi muscoloscheletrici nell'ambito delle attività che comportino movimentazione manuale di carichi/pazienti sono:

- fattori fisici (strettamente legati alla movimentazione di pazienti e arredi ospedalieri)
- fattori psicosociali (soddisfazione sul lavoro, realizzazione personale)
- fattori di rischio personali (patologie preesistenti, fattori psicosociali).

In linea con il resto dell'Europa ormai queste patologie in Italia sono divenute le patologie più frequentemente denunciate all'INAIL. Ad accelerare fortemente questo processo nel 2009 ha concorso l'effetto dell'entrata a regime del D.M. 9 aprile 2008 che, con l'inserimento della maggior parte dei DMS nella categoria delle patologie tabellate, ha favorito l'emersione del fenomeno e il miglioramento dei livelli di tutela dei lavoratori. Tra le patologie maggiormente diffuse, si segnalano:

Patologie del rachide	Patologie da movimenti ripetitivi degli arti superiori	Patologie da movimenti ripetitivi dell'arto inferiore
Lombalgia acuta	La sindrome del tunnel carpale	Talgia plantare
Spondilo-discoartrosi	Epicondilita	Tendinite di Achille
Ernia del disco	Sindrome di De Quervain	Sindrome del tunnel tarsale
Lombosciatalgia	Sindrome del dito a scatto	Lesioni del menisco
Spondilolisi	Sindrome della cuffia dei rotatori	Borsite pre-rotulea
	Sindrome dello stretto toracico	Tendinopatia del ginocchio
	Sindrome di Guyon	

Le conseguenze dei DMS sono pesantissime, da un punto di vista sociale ed economico, per i lavoratori, ai quali procurano sofferenza personale e possibile riduzione di reddito; per i datori di lavoro, perché riducono l'efficienza aziendale; per il Paese, perché incidono sulla spesa sanitaria e previdenziale.

Ma i DMS non sono un rischio inevitabile. I datori di lavoro e gli stessi lavoratori possono contribuire a prevenire o comunque a ridurre in buona parte molti di questi problemi applicando ed osservando le norme vigenti in materia di salute e sicurezza e seguendo le indicazioni e le soluzioni disponibili per prassi lavorative corrette che evitino questi rischi. Esistono infatti azioni specifiche da intraprendere per affrontare i DMS in maniera efficace. Per diffondere la conoscenza sulle misure di prevenzione da adottare a questo fine, l'Agenzia europea per la sicurezza e la salute sul lavoro ha lanciato nel 2007 la campagna "Alleggerisci il carico" promuovendo un approccio integrato, imperniato su tre elementi fondamentali.

È necessario:

- in primo luogo, che i singoli datori di lavoro, i lavoratori, le parti sociali e le istituzioni collaborino per risolvere il problema dei DMS;
- in secondo luogo, che gli interventi programmati a tal fine tengano in considerazione "l'intero carico esercitato sul corpo", vale a dire tutte le forme di tensione a cui è sottoposto il corpo, oltre che i carichi trasportati. Possono contribuire, infatti, all'insorgenza dei DMS anche il ritmo di lavoro, un ambiente di lavoro freddo, le difficoltà d'interazione con le macchine o gli strumenti di lavoro, ecc.;
- infine, se i processi lavorativi lo consentono, che i datori di lavoro si impegnino a reinserire i lavoratori affetti da queste patologie in mansioni adeguate.

È un richiamo, dunque, all'attenzione sulla responsabilità di adottare azioni preventive da parte dei datori di lavoro, dei lavoratori, dei rappresentanti della sicurezza e delle strutture pubbliche competenti. I datori di lavoro devono impegnarsi concretamente a favore della salute e della sicurezza, adottando tutte le azioni praticabili per prevenire o, quanto meno, ridurre i rischi di patologie muscoloscheletriche. E tutto ciò nel loro stesso interesse: una buona gestione della sicurezza, infatti, fa bene all'azienda ed è indice di un'organizzazione gestita in maniera efficiente.

Il coinvolgimento e la partecipazione dei lavoratori nelle questioni relative ai rischi sul luogo di lavoro è fondamentale, poiché sono

loro a conoscere il luogo di lavoro meglio di chiunque altro. I lavoratori devono essere informati sui DMS e formati sulle azioni preventive che consentano loro di operare evitando pericoli e rischi specifici.

LEGISLAZIONE

Obblighi di legge riguardanti, direttamente o indirettamente, la prevenzione dei disturbi muscoloscheletrici sono definiti da specifiche direttive emanate dall'Unione Europea al fine di garantire nei paesi membri il miglioramento della sicurezza e della salute dei lavoratori durante il lavoro.

In Italia il provvedimento con il quale sono state attuate la maggior parte di tali direttive è il Decreto Legislativo 626/94, abrogato e sostituito dal Decreto Legislativo 81/08 e s.m.i. (tabella 1). Tale decreto, articolato in più parti (Titoli), nel Titolo primo, a valenza generale, definisce il "sistema di gestione del lavoro in sicurezza" che deve essere adottato in ogni luogo di lavoro in cui vi sia anche un solo lavoratore dipendente. Tra le più significative disposizioni c'è il richiamo alle condizioni ergonomiche del lavoro affinché, fin dalle fasi di progettazione delle attività, il lavoro, la mansione e i compiti lavorativi siano adattati all'uomo e non viceversa. Il D.lgs. 81, infatti, obbliga il datore di lavoro ad effettuare la valutazione di tutti i possibili rischi presenti nell'unità produttiva per eliminabili, o quantomeno ridurli al di sotto della soglia di pericolo, con adeguate misure tecniche, organizzative e procedurali di prevenzione e protezione dei lavoratori. Inoltre, tra i doveri previsti vi è il coinvolgimento degli stessi lavoratori attraverso le azioni di informazione e formazione specifiche e la consultazione del loro rappresentante per la sicurezza sul lavoro (RLS). La prevenzione dei disturbi muscoloscheletrici nel Decreto è disciplinata con specifiche indicazioni relativamente a:

- la movimentazione manuale dei carichi: Titolo VI (tabella 2) e Allegato XXXIII (tabella 3) del D.lgs. 81, che recepiscono la Direttiva n. 90/269 CEE;
- l'uso dei videoterminali per quanto riguarda la postura assunta durante il lavoro (Titolo VII e Allegato XXXIV del D.lgs. 81, che recepiscono la Direttiva n. 90/270 CEE).

Entrambe le fattispecie lavorative prevedono che il datore di lavoro provveda a:

- effettuare la valutazione di tutti i rischi presenti, inclusi ovviamente i fattori di rischio organizzativi e psicosociali;
- adottare misure per eliminare i rischi riscontrati e, nel caso questo non sia possibile,

contenerli attraverso la meccanizzazione dei processi, l'organizzazione del lavoro, ecc.;

- fornire ai lavoratori addetti a tali attività informazioni circa il sistema di sicurezza aziendale adottato e la formazione specifica circa i rischi connessi alla mansione svolta;
- sottoporre a sorveglianza sanitaria i lavoratori addetti, che consiste in accertamenti preventivi e periodici effettuati dal medico competente aziendale.

Tab.1 - D.lgs. 81/2008

TITOLO II LUOGHI DI LAVORO	TITOLO III USO DELLE ATTREZZATURE DI LAVORO E DEI DISPOSITIVI DI PROTEZIONE INDIVIDUALE	TITOLO IV CANTIERI TEMPORANEI MOBILI
TITOLO XIII NORME TRANSITORIE E FINALI		TITOLO V SIGURANZA DI SALUTE E SICUREZZA SUL LAVORO
TITOLO XXII DISPOSIZIONI IN MATERIA PENALE E DI PROCEDURA PENALE	TITOLO I PRINCIPI GENERALI	TITOLO VI MOVIMENTAZIONE MANUALE DEI CARICHI
TITOLO XI PROTEZIONE DA ATMOSFERE IMPIGNE		TITOLO VII ATTREZZATURE MOBILI DI VIDEOTERMINALI
TITOLO X-RES PROTEZIONE DALLA FORTE DA TIRILO E DA PUNTA NEL SETTORE OSPEDALIERO E SANITARIO		TITOLO VIII AGENTI FISICI
TITOLO IX ESPOSIZIONE AD AGENTI BIOLOGICI	TITOLO IX SOSTANZE PERICOLOSE	

Tab.2

TITOLO VI - MOVIMENTAZIONE MANUALE DEI CARICHI	91
CAPO I - DISPOSIZIONI GENERALI	91
Articolo 167 - Campo di applicazione	91
Articolo 168 - Obblighi del datore di lavoro	91
Articolo 169 - Informaz., formazione e addestramento	91
CAPO II - SANZIONI	91
Articolo 170 - Sanzioni a carico del datore di lavoro e del dirigente	91
Articolo 171 - Sanzioni a carico del preposto (abrogato)	92

Tab.3

ALLEGATO XXXIII	124
MOVIMENTAZIONE MANUALE DEI CARICHI	124
ELEMENTI DI RIFERIMENTO	124
1. CARATTERISTICHE DEL CARICO	124
2. SFORZO FISICO RICHIESTO	124
3. CARATTERISTICHE DELL'AMBIENTE DI LAVORO	124
4. ESIGENZE CONNESSE ALL'ATTIVITA'	124
FATTORI INDIVIDUALI DI RISCHIO	124
RIFERIMENTI A NORME TECNICHE	124

Relativamente all'allegato XXXIII vengono analizzate le seguenti situazioni:

1. CARATTERISTICHE DEL CARICO

La movimentazione manuale di un carico può costituire un rischio di patologie da sovraccarico biomeccanico, in particolare dorso-lombari nei seguenti casi:

- il carico è troppo pesante;
- è ingombrante o difficile da afferrare;
- è in equilibrio instabile o il suo contenuto rischia di spostarsi;
- è collocato in una posizione tale per cui deve essere tenuto o maneggiato a una certa distanza dal tronco o con una torsione o inclinazione del tronco;

- può, a motivo della struttura esterna e/o della consistenza, comportare lesioni per il lavoratore, in particolare in caso di urto.

2. SFORZO FISICO RICHIESTO

Lo sforzo fisico può presentare rischi di patologie da sovraccarico biomeccanico, in particolare dorso-lombari nei seguenti casi:

- è eccessivo;
- può essere effettuato soltanto con un movimento di torsione del tronco;
- può comportare un movimento brusco del carico;
- è compiuto col corpo in posizione instabile.

3. CARATTERISTICHE DELL'AMBIENTE DI LAVORO
Le caratteristiche dell'ambiente di lavoro possono aumentare le possibilità di rischio di patologie da sovraccarico biomeccanico, in particolare dorso-lombari nei seguenti casi:

- lo spazio libero, in particolare verticale, è insufficiente per lo svolgimento dell'attività richiesta;
- il pavimento è ineguale, quindi presenta rischi di inciampo o è scivoloso;
- il posto o l'ambiente di lavoro non consentono al lavoratore la movimentazione manuale di carichi a un'altezza di sicurezza o in buona posizione;
- il pavimento o il piano di lavoro presenta dislivelli che implicano la manipolazione del carico a livelli diversi;
- il pavimento o il punto di appoggio sono instabili;
- la temperatura, l'umidità o la ventilazione sono inadeguate.

4. ESIGENZE CONNESSE ALL'ATTIVITA'

L'attività può comportare un rischio di patologie da sovraccarico biomeccanico, in particolare dorso-lombari se comporta una o più delle

seguenti esigenze:

- sforzi fisici che sollecitano in particolare la colonna vertebrale, troppo frequenti o troppo prolungati;
- pause e periodi di recupero fisiologico insufficienti;
- distanze troppo grandi di sollevamento, di abbassamento o di trasporto;
- un ritmo imposto da un processo che non può essere modulato dal lavoratore.

5. FATTORI INDIVIDUALI DI RISCHIO

Fatto salvo quanto previsto dalla normativa vigente in tema di tutela e sostegno della maternità e di protezione dei giovani sul lavoro, il lavoratore può correre un rischio nei seguenti casi:

- inidoneità fisica a svolgere il compito in questione tenuto altresì conto delle differenze di genere e di età;
- indumenti, calzature o altri effetti personali inadeguati portati dal lavoratore;
- insufficienza o inadeguatezza delle conoscenze o della formazione o dell'addestramento.

Si ricorda che Le norme tecniche della serie ISO 11228 (parti 1-2-3) relative alle attività di movimentazione manuale (sollevamento, trasporto, traino, spinta, movimentazione di carichi leggeri ad alta frequenza) sono da considerarsi tra quelle previste all'articolo 168, comma 3 D.lgs. 81/08. Relativamente alla parte I si riporta nella tabella 4 i valori di riferimento adottati. Accanto a queste si richiama la norma tecnica UNI EN 1005-2, estensione del metodo NIOSH '93. 4.1.1 Applicazione del metodo NIOSH per la valutazione del rischio per compiti semplici Il metodo proposto dal NIOSH è volto alla valutazione delle azioni di sollevamento manuale di carichi. Per ogni azione di

Tab.4

Campo di applicazione	Carico di riferimento (kg)	Percentuale di popolazione protetta			Gruppo di popolazione
		M+F	F	M	
Non occupazionale	5	Dati non disponibili			Bambini e anziani
	10	99	99	99	Popolazione domestica generale
Professionale	15	95	90	99	Popolazione lavorativa generale, che comprende i giovani e gli anziani
	20				
	23				
	25	85	70	95	Popolazione lavorativa adulta
	30	Popolazione lavorativa specializzata in circostanze speciali			
	35				
	40				

sollevamento il metodo è in grado di determinare il cosiddetto peso limite raccomandato attraverso una equazione che, a partire da un massimo peso sollevabile in condizioni ideali (costante di peso di 23 kg che protegge il 90% degli uomini ed il 70% delle donne), considera l'eventuale esistenza di elementi sfavorevoli e tratta questi ultimi con appositi fattori di demoltiplicazione come riportato nella tabella 3. Le Linee guida di applicazione del D.lgs. 626/94 avevano individuato come costante di peso i 20 kg per le donne e i 30 kg per gli uomini maggiorenni; le norme UNI EN 1005-2 e ISO 11228-1 usano gli stessi fattori demoltiplicativi del NIOSH, ma chiedono all'utilizzatore di selezionare un diverso peso iniziale di riferimento tenendo conto delle caratteristiche di età, di genere e della percentuale di popolazione da tutelare. Si riportano di seguito le tabelle con le masse di riferimento (Mref) previste dalla UNI EN 1005-2 e dalla ISO 11228-1 per un confronto.

Tab.5 - LEGGE 26 aprile 1934 numero 653 "Tutela del lavoro delle donne e dei fanciulli"

Art. 11. Trasporto e sollevamento pesi - I carichi, di cui possono essere gravati i fanciulli minori degli anni diciassette e le donne di qualunque età adibiti ai lavori di trasporto e sollevamento di pesi, anche se inerenti ai lavori agricoli, non possono superare i seguenti limiti:

- a. trasporto a braccia od a spalla:
 - maschi sotto ai 15 anni, chilogrammi 15;
 - maschi dai 15 ai 17 anni, chilogrammi 25;
 - femmine sotto ai 15 anni, chilogrammi 5;
 - femmine dai 15 ai 17 anni, chilogrammi 15;
 - femmine sopra i 17 anni, chilogrammi 20;
- b. trasporto con carretti a tre od a quattro ruote su strada piana: otto volte i pesi indicati alla lettera a), compreso il peso del veicolo;
- c. trasporto con carretti su guide di ferro: 20 volte i pesi indicati alla lettera a) compreso il peso del veicolo.

Per quanto riguarda le donne in istato di gravidanza si applica il divieto prescritto dall'articolo. 13 della legge sulla tutela della maternità delle lavoratrici.

In sintesi, per scegliere il valore di riferimento da adottare per la popolazione lavorativa maschile in sostituzione del valore di 30 kg, che è stato abrogato, pare corretto fare riferimento

al valore di 25 kg della "popolazione lavorativa adulta" che è in grado di proteggere il 95% della popolazione professionalmente esposta di sesso maschile. Per quanto riguarda la popolazione femminile professionalmente esposta, come già ricordato, il valore di riferimento, fissato in 20 kg dalla Legge 26 aprile 1934 n. 653 (e non già dal RD 635/1934 citato in gran parte della letteratura!), è tuttora vigente (vedi tabella 5).

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

In relazione ai valori dell'indice di sollevamento calcolato con l'equazione NIOSH da adottare come valori di azione e valori limite di esposizione, in analogia con quanto previsto dal Capo III del Titolo VIII del D.lgs. 81/2008 relativamente al rischio da vibrazioni trasmesse al corpo intero, si potrebbero definire:

- quale 'valore d'azione' l'Indice di sollevamento superiore a 1;
- quale 'valore limite di esposizione' l'Indice di sollevamento superiore a 3".

In particolare al superamento del "valore d'azione" scatterebbe l'obbligo del rispetto di quanto previsto dagli articoli 168 e 169 del Testo Unico, "raccomandando, tuttavia, l'attivazione della sorveglianza sanitaria al superamento del valore 0,85". Mentre al superamento del "valore limite di esposizione" per analogia si può indicare "quanto previsto per le vibrazioni trasmesse al corpo intero al comma 2 dell'art. 203": ... il datore di lavoro prende misure immediate per riportare l'esposizione al di sotto di tale valore, individua le cause del superamento e adatta, di conseguenza, le misure di prevenzione e protezione per evitare un nuovo superamento.

METODI DI VALUTAZIONE DEL RISCHIO

I principali metodi di valutazione del rischio, con descrizione, vantaggi e svantaggi, sono riassunti nella tabella 6.

Tab. 6 - I principali metodi di valutazione del rischio

METODO	CARATTERISTICHE PRINCIPALI	VANTAGGI	SVANTAGGI
Check list OCRA	Metodo di valutazione che considera quali determinanti del rischio: frequenza d'azione, intensità della forza, durata dello sforzo, postura di spalla, gomito, polso e mano, tempi di recupero, aspetti dell'organizzazione del lavoro, e fattori complementari. E' un metodo semplice e veloce, consente uno screening veloce anche su un numero elevato di postazioni	<ul style="list-style-type: none"> - è attualmente uno dei più appropriati e riconosciuti nella letteratura internazionale, perché specifico per gli arti superiori, compresa la spalla a differenza dell'ACGIH; - nonostante sia uno strumento analitico, fornisce un indice sintetico molto agile e di veloce interpretazione; - è capace di valutare il rischio anche in presenza di compiti lavorativi diversi nell'ambito del turno analizzato. 	<ul style="list-style-type: none"> - fornisce un risultato approssimativo e non è di grande aiuto per il miglioramento delle postazioni in fase di progettazione

Indice OCRA	Metodo di valutazione che considera quali determinanti del rischio: frequenza d'azione, intensità della forza, durata dello sforzo, postura di spalla, gomito, polso e mano, tempi di recupero, aspetti dell'organizzazione del lavoro, e fattori complementari. E' un metodo accurato e approfondito, fornisce indicazioni precise sulla criticità delle postazioni e risulta utile per il miglioramento delle postazioni in fase di riprogettazione..	<ul style="list-style-type: none"> - è attualmente uno dei più appropriati e riconosciuti nella letteratura internazionale, perché specifico per gli arti superiori, compresa la spalla a differenza dell'ACGIH; - nonostante sia uno strumento analitico, fornisce un indice sintetico molto agile e di veloce interpretazione; - è capace di valutare il rischio anche in presenza di compiti lavorativi diversi nell'ambito del turno analizzato. 	<ul style="list-style-type: none"> - metodo decisamente complesso, che presuppone una certa preparazione del valutatore, ed inoltre fornisce dati finali a volte "sovrabbondanti" e poco adatti alle piccole realtà aziendali.
ISO 11228:1 NIOSH indice di sollevamento	L'indice di rischio è definito come rapporto tra il peso effettivamente sollevato e il peso raccomandato (peso massimo in condizioni ideali per sollevamenti occasionali). La determinazione del peso raccomandato tiene conto dei seguenti parametri: <ul style="list-style-type: none"> • peso del carico; • idoneità della presa; • posizione relativa dell'oggetto rispetto alla posizione del lavoratore; • frequenza e durata. L'approccio metodologico è "step by step" e la valutazione del rischio consiste di quattro fasi: riconoscimento e identificazione del pericolo, stima del rischio e valutazione del rischio	Metodo analitico. E' applicabile ai settori industriali. E' riproducibile. <ul style="list-style-type: none"> - Permette di ricavare l'effettiva esposizione giornaliera di un singolo lavoratore, in presenza di attività che comportano l'esecuzione di diversi compiti (esposizione media). - Individua il peso ideale da movimentare nelle diverse condizioni. - Tiene conto del genere e dell'età. 	<ul style="list-style-type: none"> - Richiede una preparazione di base. - Non è applicabile al settore sanitario. - Ha limiti di applicabilità. - Non tiene conto delle condizioni di salute del lavoratore.
ISO 11228:2 SNOOK E CIRIELLO	modalità di valutazione e gestione delle attività di spinta e traino. La norma ISO 11228-2 è applicabile per: <ul style="list-style-type: none"> - forza esercitata con tutto il corpo (es. stando in piedi e camminando) - azioni fatte da una sola persona - forza applicata: <ul style="list-style-type: none"> • con due mani; • progressivamente e in modo controllato; • senza impiego di supporti esterni; • su oggetti posti di fronte all'operatore; stando in piedi (non seduti). 	<ul style="list-style-type: none"> - Metodo analitico. - Applicabile ai settori industriali e sanitario. - Riproducibile. - Tiene conto del genere. 	Deve essere utilizzato il dinamometro per valutare le operazioni di traino e spinta. <ul style="list-style-type: none"> • Non tiene conto delle condizioni di salute del lavoratore. • Non permette di ricavare l'effettiva esposizione giornaliera di un singolo lavoratore in presenza di attività che comportano l'esecuzione di diversi compiti (esposizione media).
MCG - METODO CRITERI GUIDA DEL SUVA	Il Metodo Criteri Guida (MCG) consente di valutare se durante l'attività di movimentazione manuale dei carichi vi sia, o vi possa verosimilmente essere, una sollecitazione eccessiva alla colonna lombare e se sia necessario adottare delle misure. Si basa sul concetto che il carico a cui è sottoposta la colonna lombare dipende fortemente dall'inclinazione in avanti del tronco e dal peso del carico e aumenta con la durata e/o la frequenza dello sforzo, dell'inclinazione laterale e/o della torsione del tronco.	<ul style="list-style-type: none"> - Si tratta di un metodo osservazionale di facile applicazione. - Si può applicare a tutti i settori lavorativi. - Valuta le posture assunte dal rachide e tutti i fattori di rischio compreso il trasporto. - Tiene conto del genere, dell'età, delle condizioni di salute e dell'esperienza del soggetto. - Non richiede particolari conoscenze in ambito ergonomico. 	<ul style="list-style-type: none"> - Può richiedere un approfondimento con metodi più analitici. - Non permette di ricavare l'effettiva esposizione giornaliera di un singolo lavoratore, in presenza di attività che comportano l'esecuzione di diversi compiti (esposizione media).

OREGE	Si tratta di un metodo di valutazione del rischio biomeccanico degli arti superiori, già sperimentato nell'industria metalmeccanica e nell'industria alimentare con buoni risultati.	- è in grado valutare il rischio da sovraccarico per tutto l'arto superiore del corpo, cosa che non tutti i metodi presentati sono capaci di analizzare.	- nella sua messa in pratica occorre una certa competenza in ergonomia e la fase istruttoria richiede lunghi periodi di osservazione delle posture; - il maggior limite è rappresentato dal non esser uno modello squisitamente autonomo tant'è, gli stessi ideatori suggeriscono di abbinarlo ad altri metodi come supporto.
OSHA CHECK LIST 2000	Check list che considera la ripetitività, le posture, la forza e alcuni aspetti dell'organizzazione del lavoro, e fattori complementari.	- è un metodo di analisi veloce; - indicato nell'individuare problemi ergonomici, in particolare posture incongrue, per i cicli di breve durata; - capace di valutare sia situazioni in cui sono presenti compiti unici, che nei casi di compiti complessi.	- unica nota negativa, riguarda la valutazione della forza che risulta carente, anche se spesso in situazioni di lavoro di alta ripetitività che comportano micro operazioni da eseguire in pochi secondi, questo fattore ha scarsa importanza.
OWAS	Il metodo si basa sull'analisi delle posture e sull'entità del peso sollevato. Presupposto sono studi biomeccanici che hanno dimostrato che a parità di compiti, la posizione della schiena influenza in maniera significativa le sollecitazioni a livello intervertebrale. Procedo associando valori numerici alla postura e al peso, arrivando ad ottenere un codice a quattro cifre	- Metodo osservazionale di facile applicazione. - Analizza le posture assunte da tutto l'apparato muscoloscheletrico. - E' applicabile a tutti i settori. - E' riproducibile. - Non richiede particolari conoscenze in ambito ergonomico.	- Non tiene conto degli aspetti organizzativi (tempo di esposizione e frequenza della movimentazione), delle caratteristiche dell'ambiente di lavoro e delle modalità di presa, della dislocazione angolare, dell'età del soggetto e del genere. - Non tiene conto delle condizioni di salute del lavoratore. - Si focalizza prevalentemente sulle posture. - Non individua il peso ideale. - Non permette di ricavare l'effettiva esposizione giornaliera in presenza di attività che comportano di diversi compiti.
RULA Mc Atamney e Corlett 1993	Check list che fornisce un indice di rischio e un livello di azione di un compito lavorativo sulla base di una analisi codificata di posture statiche e dinamiche, dell'utilizzo della forza e della frequenza di azione.	- capacità di determinare le posture incongrue causate da sforzi statici, prolungati nel tempo, con una analisi veloce attraverso la determinazione rapida di semplici punteggi numerici; - buona, anche, la capacità di individuare i problemi ergonomici connessi con le posture incongrue, suggerendo soluzioni simulate che consentendo di individuare lo sforzo muscolare associato con la postura di lavoro (sia lo sforzo statico che ripetitivo), quali elementi che contribuiscono alla fatica muscolare.	- manca la valutazione della presa della mano; - difficoltà di valutare l'esposizione del soggetto qualora non rimanga nella stessa postazione per tutto il turno di lavoro - assoluta in considerazione degli aspetti legati all'organizzazione del lavoro e ai fattori complementari.
STRAIN INDEX Moore e Garg 1995	Metodo di valutazione di un compito lavorativo che considera quali determinanti del rischio: intensità della forza, durata dello sforzo, sforzi eseguiti ogni minuto, postura del polso e della mano, velocità di lavoro e durata del compito per turno.	- possibilità di determinare un punteggio che separa nettamente - i lavori considerabili a rischio da quelli in cui il rischio non è presente.	- possibilità di determinare un punteggio che separa nettamente - i lavori considerabili a rischio da quelli in cui il rischio non è presente.

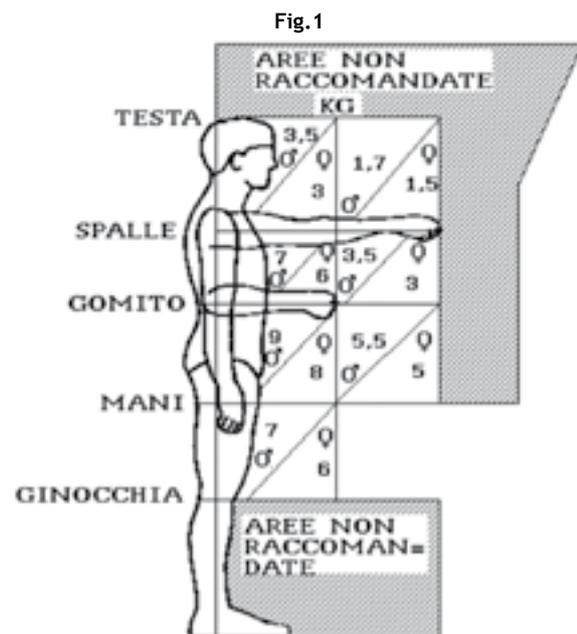
TLV ACGIH 2000	Metodo di valutazione del rischio per compiti singoli della durata di almeno 4 ore per turno basato sull'analisi della frequenza di azione e della forza utilizzata.	<ul style="list-style-type: none"> - metodo osservazionale di facile applicazione; - è applicabile in ambito industriale; - è riproducibile; - analizza anche il sovraccarico biomeccanico a livello delle spalle oltre che del rachide lombare". 	<ul style="list-style-type: none"> - vi sono diverse limitazioni all'uso (ad esempio un numero di sollevamenti superiori a 360 all'ora, attività di sollevamento che si protraggono oltre le 8 ore giornaliere, sollevamenti con torsione, ...); - non tiene conto dell'età e del genere; - non tiene conto delle condizioni di salute del lavoratore; - non permette di ricavare l'effettiva esposizione giornaliera di un singolo lavoratore, in presenza di attività che comportano l'esecuzione di diversi compiti (esposizione media).
----------------	--	---	---

Negli studi di comparazione tra i metodi OCRA, TLV-ACGIH, OREGI e Strain Index e le corrispondenti griglie di valutazione, si è evidenziata una discordanza di risultato nelle situazioni a rischio intermedio, mentre nelle attività lavorative a rischio assente o a rischio elevato i metodi forniscono risultati sostanzialmente sovrapponibili¹. Altri autori evidenziano situazione di criticità utilizzando gli indici sintetici forniti da OCRA, ACGIH e RULA poiché le singole componenti esaminate dai vari metodi non sono le stesse e questo possono comportare differenti conseguenze nella riprogettazione. Relativamente al rachide dorso lombare, le prescrizioni/limitazioni lavorative sono diverse a seconda della gravità delle patologie che lo affliggono. In caso di patologie gravi a carico del rachide dorso-lombare come:

- Ernia discale in atto con compromissione radicolare
- Ernia discale ridotta chirurgicamente
- Stenosi del canale con compromissione radicolare
- Spondilolistesi di 2° grado (scivolamento >25%)
- Sindrome di Klippel-Feil
- Scoliosi importanti (almeno 30° Cobb con torsione di 2, o 30° Cobb con torsione 1+)
- Morbo di Scheuermann con dorso curvo strutturato di circa 40° in presenza di discopatia nel tratto lombare
- Instabilità vertebrale grave (presenza in alcune patologie quali la spondilolistesi, Klippel-Feil, discopatia, fratture che comportano uno scivolamento vertebrale del 25%)
- Lesioni della struttura ossea e articolare di natura distruttiva o neoplastica (osteoporosi grave, angioma vertebrale, ecc.)
- Spondilite anchilosante (e altre forme infiammatorie)

occorre escludere permanentemente il

lavoratore da lavori che comportano sollevamenti o spostamenti di carichi superiori a quelli indicati in figura 1 (sollevabili dal 99,9% della popolazione sana). I sollevamenti consentiti devono essere occasionali con frequenze di sollevamento max di 1 v. ogni 5 minuti per non più di 2 ore nel turno lavorativo.



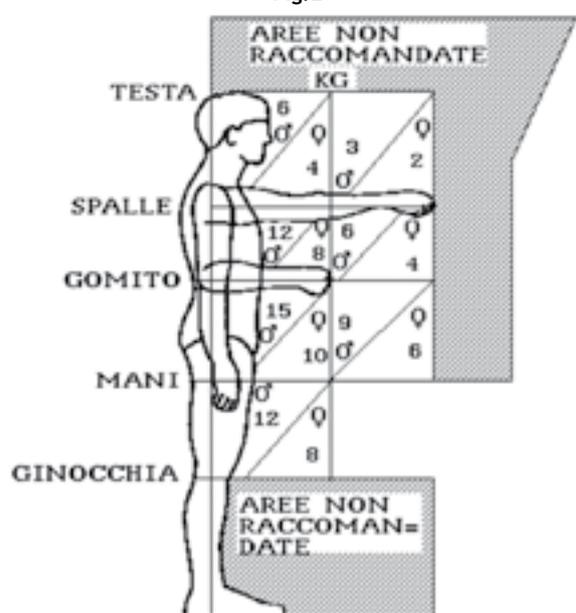
In caso di patologie di media gravità a carico del rachide dorso-lombare come:

- Scoliosi significative (esempi: 20° Cobb con torsione 2, o 30° Cobb con torsione 1+)
- Sindrome di Baastrup
- Morbo di Scheuerman (presenza di dorso curvo strutturato)
- Sindrome di Klippel-Feil (anche una sola sinostosi)
- Spondilolistesi di 1° grado. Spondilolisi
- Emisacralizzazione con pseudo articolazione
- Stenosi del canale in assenza di segni neurologici

- Discopatia lombare grave
- Inversione lordosi lombare in presenza di discopatia
- Instabilità vertebrale lieve (10/15% in presenza di alcune patologie)

occorre escludere permanentemente il lavoratore da lavori che comportano sollevamenti o spostamenti di carichi superiori a quelli indicati in figura 2 (sollevabili dal 99,9% della popolazione sana). Frequenza di sollevamento consigliata pari a 1 v. ogni 5 minuti per max 4 ore/die non continuative. Per frequenze max di sollevamenti (1 v. al minuto) ridurre del 20% i valori indicati.

Fig.2



In caso di patologie di moderata gravità del rachide dorso-lombare (alterazioni di carattere funzionale) come:

- Spondiloartropatie dorsali o lombari con deficit funzionale (es. 3° grado classificazione EPM)
- Spondiloartropatie dorsali o lombari di media entità (es. 2° grado classificazione EPM-Ergonomia della Postura e del Movimento), accompagnate da alterazioni morfologiche o degenerative (non già altrimenti considerate) del rachide

occorre escludere temporaneamente il lavoratore da lavori che comportano sollevamenti o spostamenti di carichi superiori a quelli indicati sempre in figura 2 (sollevabili dal 99,9% della popolazione sana) e va consigliato un trattamento riabilitativo.

Discorso a parte merita la protrusione o bulging discale. Studi recenti e meno recenti^[4,5,6] hanno dimostrato una prevalenza di anomalie discali

(degenerazione discale, ernie, protrusioni, compressioni radicolari, ecc.) in pazienti pediatrici asintomatici in una percentuale che varia dal 4.5 al 51.65^[4], mentre tra i giovani adulti sani di 21 anni la percentuale di degenerazione discale è del 54% degli uomini e 42% delle donne, mentre la percentuale di bulging è del 25% degli uomini e 9.1% delle donne^[5], dati sostanzialmente confermati anche da Weishaupt ed altri^[5]. La presenza di bulging non è di per se stessa indice di patologia e nella pratica di Medicina del Lavoro va correlata sempre con i segni clinici e con gli esami elettrofisiologici (EMG) in quanto un diverso orientamento porterebbe a prescrizioni/limitazioni in un numero eccessivo di casi.

IL RACHIDE

Tralasciando l'anatomia e la fisiologia del rachide, in particolare agli aspetti degenerativi normali con l'età, ricordiamo che le ernie discali si manifestano più spesso tra i 30 ed i 50 anni, quando il nucleo centrale è ancora ben idratato e gelatinoso.

Con l'età il nucleo polposo cambia, si disidrata progressivamente ed il rischio di formazione di ernie si riduce. La prevalenza nel corso della vita di ernia del disco lombare è stata stimata pari all'1-3% nei paesi occidentali.

Nel 1999 l'indagine ISTAT sullo stato di salute in Italia segnala che l'8,2% della popolazione ha riferito di essere affetto da «lombosciatalgia» (7,3% maschi e 9,3% femmine).

La sintomatologia determinata dall'ernia può risolversi spontaneamente o con i trattamenti conservativi: numerosi studi di diagnostica per immagini hanno provato che le ernie del disco lombare, in un'elevata quota di casi, regrediscono del tutto o in larga parte.

Il miglioramento è rapido entro i primi tre mesi ed è attribuibile a meccanismi di riassorbimento cellulare mediato da citochine senza reazione fibroblastica. L'ernia discale è dunque un fenomeno dinamico, nonché una condizione relativamente comune e a prognosi favorevole nella maggior parte dei casi. Il 95% dei pazienti con mal di schiena invalidante è in grado di ritornare al lavoro entro tre mesi dall'insorgenza della sintomatologia senza ricorrere alla chirurgia.

Sono invece rare le ernie del disco che provocano compressioni estese, usualmente considerate come chiare indicazioni all'intervento chirurgico. Queste lesioni regrediscono di frequente spontaneamente o migliorano dal punto vista clinico con i trattamenti conservativi: le probabilità di riassorbimento aumentano

infatti con le dimensioni dell'ernia e con l'entità della migrazione dallo spazio discale.

Anche i deficit neurologici motori causati da ernia del disco lombare (a eccezione della sindrome della cauda equina e della perdita progressiva della funzione motoria) avrebbero dunque una storia naturale favorevole. Considerando che l'effetto della discectomia a distanza di tempo è sovrapponibile ai trattamenti conservativi e che le ernie discali si riassorbono guarendo spontaneamente con elevata frequenza, è fondamentale che il paziente sia informato esaustivamente sulla storia naturale della condizione, sulla migliore efficacia limitata nel tempo del trattamento chirurgico rispetto ai trattamenti conservativi, sui rischi legati all'intervento chirurgico e sulle alternative terapeutiche. Tra l'altro occorre ricordare che la chirurgia del rachide non è esente da complicanze intra e postoperatorie temibili, quali la discite, il danno alle radici nervose, le complicanze vascolari immediate o tardive e l'instabilità vertebrale. Complessivamente:

- incidenza delle complicanze operatorie è pari al 3-6%,
 - rischio di reintervento è pari al 3-15%,
 - rischio di mortalità a 30 giorni dall'intervento varia tra 0,5 e 1,5 x 1.000 pazienti operati (!)
- L'instabilità vertebrale, caratterizzata dal movimento irregolare tra una o più vertebre che può causare compressione radicolare intermittente, rappresenta una delle cause principali di failed-back syndrome. Aumenta progressivamente di incidenza con i successivi reinterventi: fino a oltre il 60% nei pazienti sottoposti a revisioni multiple.

EPIDEMIOLOGIA

La patologia dell'ernia del disco intervertebrale si manifesta principalmente ai livelli cervicale e lombare, ciò deve molto far riflettere che ruolo giochi la particolare mobilità di queste porzioni della colonna vertebrale. L'ernia del disco lombare si verifica 15 volte più spesso rispetto a quelle cervicali, ed è una delle più comuni cause di dolore lombare. La maggior parte delle ernie del disco si verifica quando una persona è tra i trenta e i quaranta anni, cioè quando il nucleo polposo è ancora una sostanza gelatinosa. Con l'età il nucleo polposo tende ad "asciugarsi" e quindi il rischio di ernia si riduce. Dopo i 50 o 60, la spondilosi o la stenosi spinale sono le cause più probabili di mal di schiena o dolore alle gambe. Il 4,8% dei maschi e il 2,5% delle femmine con più di 35 anni sperimenta la sciatica durante la vita. In tutti gli individui, dal

60% all'80% sperimenta mal di schiena durante la vita. Nel 14% dei casi il dolore dura più di 2 settimane. In generale, i maschi hanno una incidenza leggermente superiore rispetto alle femmine. In caso di lombosciatalgia i segni di allarme (Red Flags) che impongono un approfondimento diagnostico in tempi brevi e che sono riportate da tutte le linee guida sono:

- Età di insorgenza maggiore di 55 anni
- Storia di neoplasia
- Calo ponderale
- Febbre di origine ignota
- Deficit motori estesi (multimetamerici)
- Deficit motori progressivi o disabilitanti
- Ritenzione urinaria
- Incontinenza fecale
- Anestesia a sella
- Osteoporosi e/o fratture osteoporotiche
- Uso di steroidi
- Trauma maggiore

I seguenti Red Flags sono invece riportati solo da alcune Linee Guida:

- Età di insorgenza <20 anni
- Infezioni recenti
- Rigidità mattutina
- Risveglio notturno per il dolore
- Dolore costante e/o progressivo (non sollievo a letto)
- Immunosoppressione/HIV
- Deformità strutturali
- Dolore da carico, accentuato dalle variazioni di posizione
- Sciatica uni/bilaterale
- Area di provenienza geografica (ad es. TBC ossea)
- Storia di entesiti, mono-oligoartriti, uveite anteriore

Esistono inoltre dei fattori di rischio psicosociali per cronicizzazione del dolore lombare i cosiddetti "yellow flags" (cartellino giallo):

Convinzioni

- Credere che il dolore sia inabilitante e conseguente comportamento evitante (paura verso il movimento)
- Credere che il dolore debba scomparire completamente prima di tentare il ritorno al lavoro
- Aspettarsi un aumento del dolore con l'attività o il lavoro

Comportamenti

- Riposo protratto
- Livello di attività ridotto e significativo abbandono delle attività quotidiane
- Eccessivo bisogno di aiuti e presidi
- Qualità del sonno ridotta dall'inizio del dolore
- Incremento del consumo di alcool o altre

sostanze dall'inizio del dolore

Fattori di scarsa compensazione

- Mancanza di stimolo economico per tornare al lavoro
- Presenza di contenziosi
- Linguaggio contraddistinto da drammatizzazione (per esempio timore di finire su una sedia a rotelle)
- Elevata aspettativa negli interventi tecnologici
- Mancata soddisfazione per trattamenti precedenti

Emozioni

- Ansia o depressione

Famiglia

- Coniuge con atteggiamento iperprotettivo, sollecitante o punitivo
- Membri della famiglia che concordano sul rinvio del ritorno al lavoro

Lavoro

- Lavoro manuale
- Difficoltà relazionali sul posto di lavoro
- Basso livello d'istruzione e stato socioeconomico
- Mansioni lavorative biomeccanicamente impegnative
- Orari di lavoro atipici.

In campo valutativo, un ruolo particolare nella individuazione di pazienti con forte componente psicosociale è riservato al Test di Waddell, costituito da una serie di 5 manovre. Il test risulta positivo se 3 o più manovre sono positive.

La positività al test indica che la lombalgia ha con elevata probabilità un'origine non organica.

1. Test distrazionali: distraendo il paziente la manovra semiologica (generalmente viene effettuata quella di Lasegue) risultata precedentemente positiva con il paziente attento, diviene negativa.
2. Test simulati: si simulano manovre semiologiche che di per sé non accentuano il dolore (test del carico assiale, test della rotazione del tronco).
3. Test della dolorabilità: nel paziente con lombalgia non organica non c'è distribuzione metamERICA del dolore: la cute è dolorabile per lieve pizzicamento anche fino alla regione scapolare, la dolorabilità alla pressione sulle prominenze ossee è estesa dal coccige alla regione occipitale.
4. Test delle alterazioni distrettuali: in presenza di sintomi non organici l'alterazione della forza e della sensibilità non ha corrispondenza neurofisiologica: deficit di forza improvviso o a scatti; alterazione della sensibilità senza distribuzione dermatomERICA ma a calzino o interessamento a circonferenza di un arto.

5. Test dell'iperattività: si valuta la verbalizzazione, la mimica, la tensione muscolare, il tremore, la sudorazione, la facilità allo svenimento.

LA SPALLA

Paradigma della patologia di spalla è la sindrome del conflitto anteriore, che si classifica dal punto di vista clinico in 3 stadi (classificazione di Neer):

Lo stadio I°, corrisponde ad una reazione di edema della borsa sotto-acromio-deltaidea. Si manifesta con dolori che si verificano dopo un lavoro prolungato, o dopo migliaia di movimenti ripetuti con il braccio in elevazione anteriore e in rotazione interna.

Lo stadio II°, corrisponde ad una fibrosi della borsa, con una tendinite del sovra spinoso e/o capo lungo del bicipite. Sul piano clinico, i dolori si verificano durante una elevazione prolungata del braccio ed obbligano il paziente a fermare la sua attività. Il dolore recede con il riposo. Questo stadio non è mai totalmente regressivo.

Lo stadio III°, è caratterizzato da lesioni tendinee più gravi e anche da una rottura, su base degenerativa, della cuffia o del capo lungo del bicipite. I dolori sono permanenti, anche notturni ed impediscono al paziente di dormire sulla sua spalla.

I tre stadi si riscontrano teoricamente in età diverse:

- Il primo stadio verso i 20 anni
- Il secondo tra i 30 e 40 anni
- Il terzo dopo i 40 anni.

Anche nel caso della spalla, secondo la mia personale esperienza, gli esami strumentali morfologici più frequentemente utilizzati (ecografia e RM), sono positivi in una tale percentuale di casi da essere praticamente inutili dal punto di vista terapeutico: una "riduzione dello spazio subacromio-deltaideo", una "disomogeneità del tendine del muscolo soprascapolare" che va dal lieve alla rottura completa in assenza di correlato clinico, una "tenosinovite del capo lungo del bicipite brachiale" e "alterazioni artrosiche" sono praticamente costanti negli individui sopra i 40 anni. Per l'esame articolare della spalla il sottoscritto si avvale quasi esclusivamente di 2 parametri: la distanza da C7 e la distanza dall'acromion controlaterale avendo come parametro il confronto con il lato sano o meno interessato. Il riposo ed una cura e progressiva mobilizzazione sembrano essere i provvedimenti terapeutici più indicati.

IL GINOCCHIO

La patologia del ginocchio è essenzialmente la patologia artrosica e meniscale.

Anche in questa articolazione trovare un ginocchio normale sopra i 40 anni è praticamente impossibile. L'esame a cui tutti i pazienti aspirano, la risonanza magnetica è poco utile: spesso c'è una completa dissociazione del referto morfologico con la clinica (a chi diamo retta?) e la presenza di "meniscosi", "lesioni del corno posteriore del menisco mediale", "degenerazioni artrosiche" sono così frequenti anche in pazienti asintomatici che il loro riscontro nulla aggiunge dal punto di vista terapeutico ad un buon esame obiettivo e una radiografia standard anche sotto carico.

Il provvedimento terapeutico più indicato sembra il mantenimento di un ottimale stato trofico della muscolatura quadricipitale e addominale con esercizi fuori carico proscrivendo, o per lo meno limitando fortemente, la cyclette. Altri provvedimenti

IL GOMITO

La più frequente patologia del gomito è senza dubbio l'epicondilite o gomito del tennista, spesso associata a epitrocleite (gomito del golfista). Esistono anche altri "gomiti", quello del "chitarrista", quello del "telefonista indefesso", ecc. ma tutti hanno come causa o concausa posizioni viziate mantenute a lungo o sforzi prolungati con la muscolatura dell'avambraccio. In tutti i casi il provvedimento terapeutico principe è il riposo dall'attività che causa la flogosi e/o un tutore locale che riduca la trazione dei gruppi muscolari sulla parte interessata, considerando che il decorso è relativamente lungo e le recidive sono frequenti se si riprende l'attività o postura dannosa. A mio avviso effetti alquanto incostanti sono riportati dalle terapie più frequentemente utilizzate (US, laser, TECAR). Solo come ultimo provvedimento va utilizzata l'infiltrazione anestetico-cortisonica.

IL POLSO

Il polso è sede di due patologie relativamente frequenti, la sindrome del tunnel carpale e la tenosinovite stenotica di De Quervain.

La s. del tunnel carpale riconosce in taluni casi etiologia professionale causata dai movimenti ripetitivi, ma la mia esperienza professionale (oltre 20.000 elettromiografie effettuate nel corso di 30 aa) mi porta a pensare che nella gran parte dei casi, trattandosi molto spesso di donne, non vi sia una chiara origine da

sovraccarico funzionale ma motivi ormonali che causano il rigonfiamento del legamento trasverso del carpo e la conseguente compressione del n. mediano. In letteratura viene riportata una guarigione spontanea nel 30% dei casi, ma qualora i sintomi persistano e si rilevi un iniziale deficit di forza, o l'esame EMG evidenzi dei segni denervativi, conviene subito effettuare l'intervento di decompressione del nervo stesso. Solo parziale efficacia hanno provvedimenti conservativi come i tutori di posizionamento, che pur tuttavia possono essere utilizzati nella prime fasi, o le varie manovre manuali proposte da autori vari o le infiltrazioni cortisoniche locali.

La sindrome di De Quervain, col suo patognomonico segno di Finkelstein riconosce invece, sempre in base alla mia esperienza professionale, una più alta percentuale di eziologia lavorativa. Questa patologia può essere talora discretamente invalidante per l'uso della mano ed il riposo e l'utilizzo di tutori sono normalmente provvedimenti adeguati. Pur tuttavia sono frequenti le recidive con la ripresa della noxa patogena e, in rari casi occorre arrivare all'intervento chirurgico di liberazione dei tendini serrati.

LE DITA

La patologia prevalente è il dito a scatto, un disturbo in cui una delle dita delle mani rimane in posizione piegata, per poi raddrizzarsi con un brusco scatto per il restringimento della guaina sinoviale che circonda il tendine del dito colpito. Il dito a scatto insorge più comunemente nella mano dominante e nella maggior parte dei casi colpisce il pollice, il medio o l'anulare. L'eziologia professionale è relativamente frequente anche se la maggior parte dei casi non riscontro una causa definita. Il riposo è anche qui il provvedimento principale e la risoluzione spontanea, se non si ha fretta, è la norma. Pur tuttavia in alcuni casi può essere necessaria l'infiltrazione cortisonica o addirittura l'intervento chirurgico di liberazione percutanea.

LE LIMITAZIONI E LE PRESCRIZIONI

La questione delle limitazioni e/o prescrizioni in corso di patologia da DMS è una questione molto delicata e che coinvolge aspetti di responsabilità rilevanti.

Esiste una sostanziale difformità di comportamento nel settore pubblico, in particolar modo in sanità, e in quello privato. Nel settore pubbliche le percentuali di non idoneità parziale o totale variano dal 6,49% al

23,28%^[7] mentre nel settore privato, secondati non pubblicati e non confermati, tale percentuale si aggirerebbe attorno al 5%.

Sembra emerge una maggiore deresponsabilizzazione ed ipergarantismo del Medico Competente nel settore pubblico in quanto la sostanziale inamovibilità del dipendente pubblico, con i preponderanti aspetti di tutela sindacale, esporrebbero diversamente ad un contezioso in cui inevitabilmente il Medico Competente soccombe. Nel settore privato, con la reale possibilità di licenziamento in caso di inidoneità alla mansione specifica qualora non sia disponibile in azienda una altra idonea mansione, il fenomeno appare sotto controllo.

Qui di seguito alcuni esempi di limitazioni che possono essere usati dal Medico Competente:

- Non movimentare manualmente carichi oltre 10 kg
- Evitare ripetuti movimenti di flessione-estensione del tronco
- Evitare movimenti di torsione del tronco
- Evitare sforzi intensi e prolungati
- Evitare posture incongrue
- Pausa di 10 minuti ogni 2 ore
- Lavorare in area verde OCRA
- Evitare l'uso di strumenti vibranti
- Evitare di lavorare con le mani più alte delle spalle
- Evitare di inginocchiarsi

Alcune di queste prescrizioni possono sembrare alquanto generiche, ma un eccessivo dettaglio porterebbe ad eccessive rigidità nel predisporre una mansione idonea per il lavoratore e c'è comunque sempre la possibilità per l'azienda di chiedere delucidazioni al Medico Competente sulla base di una dettagliata descrizione della mansione a cui il lavoratore deve essere adibito, potendo in tale caso specificare la compatibilità alla limitazione delle singole attività.

BIBLIOGRAFIA

1. Dati ESAW 2005: European Statistics on Accident at Work. Disponibile su: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/health/health_safety_work/data/database
2. I disturbi muscoloscheletrici lavorativi. La causa, l'insorgenza, la prevenzione, la tutela assicurativa - Edizione 2012 - INAIL, Milano, aprile 2012
3. Flavia D'Agostin, Corrado Negro. Disturbi e infortuni dell'apparato muscolo scheletrico tra gli operatori sanitari giornalieri e turnisti in ambito ospedaliero. La Medicina del Lavoro. Vol 105, n. 5 (2014)
4. Ramadorai U1, Hire J1, DeVine JG2, Brodt ED3, Dettori JR3. Incidental findings on magnetic resonance imaging of the spine in the asymptomatic pediatric population: a systematic review. Evid Based Spine Care J. 2014

Oct;5(2):95-100. doi: 10.1055/s-0034-1386753

5. Takatalo J1, Karppinen J, Niinimäki J, Taimela S, Näyhä S, Järvelin MR, Kyllönen E, Tervonen O. Prevalence of degenerative imaging findings in lumbar magnetic resonance imaging among young adults. Spine (Phila Pa 1976). 2009 Jul 15;34(16):1716-21. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181ac5fec
6. Weishaupt D1, Zanetti M, Hodler J, Boos N. MR imaging of the lumbar spine: prevalence of intervertebral disk extrusion and sequestration, nerve root compression, end plate abnormalities, and osteoarthritis of the facet joints in asymptomatic volunteers. Radiology. 1998 Dec;209(3):661-6
7. Rita Maricchio, Annamaria Ferraresi, Federica Bonamici, Antonella Bertelli, Lorenza Passarini, Annamaria Bagnasco, Loredana Sasso. Invecchiamento dei professionisti sanitari e fenomeno delle inidoneità al lavoro: studio osservazionale. Rivista L'Infermiere n.1 - 2013

SITOGRAFIA

- <http://osha.europa.eu/en/campaigns/ew2007/> - la sezione del sito internet dell'Agenzia
- Europea di Bilbao dedicata alla campagna 2007 sui disturbi muscoloscheletrici (DMS).
- www.fitforworkeurope.eu
- www.lavoro.gov.it/Lavoro/md/AreaLavoro/tutela/ - la sezione tutela delle condizioni di lavoro nel sito del Ministero del Lavoro e della Previdenza Sociale
- www.ministerosalute.it - il sito del Ministero della Salute
- www.inail.it - il sito dell'INAIL



Management delle fratture di femore nella popolazione anziana

Giulio Pioli¹, Chiara Bendini¹, Paolo Pignedoli², Claudio Tedeschi³

¹UO di Geriatria, ²UO di Ortopedia, ³Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento Neuromotorio, ASMN-IRCCS, Reggio Emilia

Riassunto. I pazienti con frattura di femore presentano tuttora una elevata percentuale di outcome negativi in rapporto alle loro caratteristiche basali ed in particolare alla pre-esistente situazione di fragilità legata alle comorbidià, agli iniziali deficit funzionali ed allo stato nutrizionale. Per migliorare i risultati devono essere messe in atto le strategie già utilizzate per contrastare la fragilità. Allo stato attuale l'approccio ortogeriatrico rappresenta il tipo di intervento che ha portato ai migliori risultati sia sulla mortalità che sul recupero funzionale. L'articolo riassume gli interventi che devono essere attuati per i tre obiettivi principale dell'approccio ortogeriatrico vale a dire: 1. stabilizzare rapidamente i pazienti in modo che vengano operati il più rapidamente possibile; 2. ridurre il tempo di immobilità e prevenire le complicanze nella fase postoperatoria; 3. assicurare un adeguato trattamento riabilitativo ed una continuità di cure alla dimissione.

Parole chiave: frattura del femore, management, approccio ortogeriatrico

Abstract. Despite the progress of surgical procedures and anesthesia, the long term outcomes of hip fracture are still poor. Negative results seem to be related to basal characteristics of patients rather than type of fracture or surgical procedures. The orthogeriatric approach is probably the most effective methods to improve results. The article deals with goals and interventions that characterize the orthogeriatric managed model. Particularly 3 main goals have been recognized during the acute phase of management of hip fracture older patients: 1. to achieve a quick optimization of unfit patients with the aim of undertaking surgical repair as soon as possible in most of patients; 2. To promote early mobility and avoid postoperative complications in the postoperative phase; 3. to ensure a proper setting and continuity of care at the discharge.

Keywords: femur fracture, management, orthogeriatric approach

La frattura di femore è tuttora una delle patologie con il più alto impatto sulla salute. Nonostante i progressi in campo chirurgico ed anestesiológico essa è gravata da una elevata mortalità, che secondo alcuni studi non è sostanzialmente cambiata negli ultimi 30 anni^[1] e da una marcata riduzione della qualità della vita in almeno la metà dei soggetti che sopravvivono^[2]. Gli outcome della frattura di femore sembrano in effetti legati più alle caratteristiche di fondo dei soggetti colpiti che non al tipo di trauma o di intervento. La frattura di femore rompe l'equilibrio di individui fragili con scarse riserve funzionali inducendo una serie di eventi catastrofici che portano allo sviluppo di complicanze ed al peggioramento clinico. In effetti le strategie che sono risultate più efficaci nel contrastare gli eventi negativi dopo frattura di femore sono quelle utilizzate per contrastare la fragilità e sono espresse dall'approccio ortogeriatrico e dal trattamento

multidisciplinare che al momento rappresentano i tipi di intervento più efficaci per migliorare i risultati a breve e lungo termine. Vi sono numerose linee guida che descrivono accuratamente gli interventi che devono essere messi in atto nella gestione della fase acuta del paziente fratturato (e ad esse si rimanda per una trattazione dettagliata)^[3-5]. Possono comunque essere individuati 3 punti essenziali che rappresentano anche i principali obiettivi dell'approccio ortogeriatrico.

OBIETTIVO DELLA FASE PREOPERATORIA: OPERARE LA MAGGIOR PARTE DEI PAZIENTI IL PIÙ RAPIDAMENTE POSSIBILE

Gli studi sugli effetti del tempo di attesa preoperatorio arrivano a conclusioni non sempre concordanti. Questo è in parte atteso trattandosi generalmente di studi osservazionali, spesso retrospettivi, o addirittura basati su dati

amministrativi. D'altra parte motivi etici impediscono di ottenere evidenze di alto grado attraverso trial randomizzati e controllati. In ogni caso gli effetti negativi del ritardo operatorio sono ormai dimostrati sulla base di 3 metanalisi^[6-8] che coerentemente evidenziano un rischio aumentato di mortalità e di complicanze (in particolare infezioni ed ulcere da decubito) per i soggetti operati dopo 24-48 ore. Sulla base di queste metanalisi la percentuale di pazienti operati entro 2 giorni è divenuta un indicatore qualitativo per la valutazione ospedaliera. In effetti studi recenti sembrano indicare un ulteriore miglioramento dei risultati se gli interventi vengono eseguiti ancora più precocemente soprattutto nei pazienti più fragili che presentano già prima della frattura iniziali deficit funzionali^[9]. Le indicazioni della letteratura sono in effetti oggi quelle di operare tutti i soggetti non appena le condizioni cliniche lo permettano. In letteratura sono riportate numerose cause di ritardo operatorio sia di tipo organizzativo che clinico. Occorre tuttavia sottolineare che le cause mediche non giustificano un ritardo operatorio maggiore di 48 ore in più del 5% dei casi. Pertanto in tutte le situazioni in cui viene posticipato l'intervento in un numero maggiore di pazienti devono essere ricercate cause organizzative quali ridotta disponibilità di sale chirurgiche, scarsa flessibilità delle liste operatorie o anche assenza di protocolli condivisi fra i diversi professionisti coinvolti. Fra le cause mediche più frequentemente citate vi è la necessità di ricoagulare pazienti in terapia anticoagulante. L'utilizzo di basse dosi di vitamina K per os o ev consente di ottenere per quasi tutti i pazienti valori di INR <1.5 entro 24 ore^[3]. Nel caso invece di nuovi anticoagulanti orali non sono al momento disponibili antidoti ed un ritardo di intervento di almeno 24 ore dall'ultima dose assunta è obbligatorio. Anche l'assunzione di antiaggreganti piastrinici non è oggi considerato motivo valido per ritardare l'intervento. La doppia terapia antiaggregante o anche il solo clopidogrel possono tuttavia far propendere per l'anestesia generale dato il maggior rischio di ematomi epidurali a seguito di anestesia spinale. Circa un 20% di pazienti presentano all'ingresso anomalie cliniche o laboratoristiche ma la maggior parte di esse sono risolvibili o stabilizzabili rapidamente. Ogni qualvolta si procede ad un intervento terapeutico o ad una richiesta di esami di approfondimento diagnostico occorre sempre soppesare il beneficio che ne deriva con gli effetti negativi del ritardo operatorio. Le

valutazioni diagnostiche preoperatorie dovranno pertanto essere limitate a quelle il cui risultato può modificare il tipo di procedura chirurgica mentre i trattamenti dovranno privilegiare il controllo dei sintomi sulla completa guarigione clinica.

L'intervento ortogeriatrico preoperatorio deve essere rivolto tuttavia non solo ai pazienti che presentano una qualche alterazione all'ingresso ma a tutti i pazienti e deve avere una serie di finalità:

- Una valutazione globale che comprenda in particolare le comorbidità, le funzioni cognitive, lo stato funzionale e nutrizionale prefrattura, al fine di stimare il rischio perioperatorio e di prevenire le complicanze postoperatorie.
- Il controllo del dolore (sia con farmaci quali paracetamolo e oppioidi che con tecniche più complesse quali il blocco della fascia iliaca), importante non solo per il benessere del paziente ma anche per prevenire complicanze cardiologiche e delirium.
- Una adeguata idratazione. Il rischio di disidratazione ed ipotensione nei pazienti con frattura di femore è sempre superiore a quello di sovraccarico anche in presenza di insufficienza cardiaca e la somministrazione di fluidi isotonici è indicata in quasi tutti i pazienti anche se dovrà essere titolata in base alle caratteristiche del paziente stesso.
- Un riaggiustamento farmacologico che comprende la sospensione dei farmaci ad azione ipotensiva (ad eccezione dei betabloccanti), la rivalutazione della terapia neurolettica, la sostituzione degli ipoglicemizzanti orali con insulina nei diabetici.

OBIETTIVO DELLA FASE POSTOPERATORIA: MOBILIZZARE RAPIDAMENTE I PAZIENTI E PREVENIRE LE COMPLICANZE

L'immobilità aumenta il rischio di tromboembolismi, polmoniti, insufficienza respiratoria e ulcere da pressione mentre accorciare la permanenza a letto riduce non solo queste complicanze ma anche il rischio di ipotensione ortostatica e delirium^[10-12]. Per tale motivo le linee guida oggi raccomandano di iniziare già in prima giornata postoperatoria la riabilitazione comprensiva non solo dei cambi posturali ma anche di verticalizzazione e ripresa della deambulazione. La ripresa del cammino nelle prime giornate postoperatorie si associa anche ad una maggiore probabilità di cammino autonomo a 6 mesi dalla frattura^[13]. La rapida mobilizzazione richiede un buon controllo del

dolore, ancora una volta una adeguata idratazione che riduca la frequente ipotensione ortostatica postoperatoria e protocolli condivisi che facilitino ed automatizzino la rapida presa in carico da parte dei terapisti della riabilitazione.

Complicanze mediche nel periodo postoperatorio sono molto frequenti. Esse incidono quasi sempre sulla durata della degenza ed in alcuni casi possono interferire con la possibilità di recupero del paziente. Circa il 50% dei pazienti va incontro a qualche alterazione che richiede un intervento farmacologico. Alcune complicanze sono strettamente dipendenti dalle comorbidità del paziente. Ad esempio gli eventi acuti cardiaci che avvengono in circa il 15% dei pazienti sono 3 volte più frequenti nei soggetti con storia di coronaropatia o insufficienza cardiaca mentre altre, come quelle infettive sembrano più legate alla fragilità generale del paziente^[14]. Ad esempio le sepsi severe che avvengono in circa il 7% dei pazienti e sono gravate da elevata mortalità sono più frequenti in soggetti con malnutrizione, elevata comorbidità generale, pregressi deficit funzionali, età molto elevata^[14].

Le strategie per prevenire le complicanze comprendono il monitoraggio regolare dei punti di debolezza del paziente legati all'invecchiamento degli organi ma soprattutto alle pregresse comorbidità, ed inoltre la mobilitazione precoce ed il supporto nutrizionale che riducono in modo particolare il rischio infettivo. La gran parte dei controlli e degli interventi che devono essere eseguiti nell'immediato postoperatorio è standardizzabile in protocolli. In effetti la gestione del paziente attraverso protocolli condivisi è uno dei mezzi consolidati e più efficaci per la prevenzione di complicanze. In alcuni documenti viene anche definito un set minimo di protocolli da attuare in ogni unità di orto geriatria^[15].

OBIETTIVO ALLA DIMISSIONE: ASSICURARE UN ADEGUATO TRATTAMENTO RIABILITATIVO ED UNA CONTINUITÀ DI CURE

Il percorso di cura della frattura di femore non si esaurisce durante la fase acuta ma necessariamente richiede una fase postacuta a volte per stabilizzazione clinica e generalmente per il recupero funzionale. Particolarmente critico in questa fase è il trasferimento in strutture riabilitative. Non è ancora stato definito quale sia il programma di esercizi più efficace, tuttavia molti studi hanno sottolineato come servizi in-hospital intensivi risultino

complessivamente più efficaci^[16] ed ancora di più se attraverso un approccio multidisciplinare in reparti dedicati alla riabilitazione geriatrica^[17]. Anche i pazienti con demenza (almeno di grado lieve-moderata) sono in grado di recuperare in modo equivalente ai soggetti cognitivamente integri^[18] e pertanto non devono essere esclusi dal trattamento riabilitativo. Infine risultati più solidi e duraturi sono stati raggiunti con trattamenti prolungati oltre il periodoriabilitativousuale^[19]. Complessivamente questi studi indirizzano verso una elevata necessità di servizi postacuti e riabilitativi che invece sono presenti sul territorio in modo disomogeneo ed in genere insufficiente. In molte realtà l'accesso ai servizi di riabilitazione è più limitato rispetto a quanto indicato dalle evidenze scientifiche per la restrizione di risorse che induce a ridurre l'eligibilità al trattamento riabilitativo.

Parte integrante della continuità di cura è la prevenzione secondaria. Il rischio di ulteriori fratture dopo la frattura di femore è molto elevato come pure quello della frattura del femore controlaterale che va dal 2 al 13% a seconda dei fattori di rischio associati. Il paziente alla dimissione dovrebbe pertanto essere preso in carico da servizi che siano in grado di valutare il trattamento antifratturativo più indicato sia sul versante osteometabolico che sulla riduzione del rischio di caduta. Il periodo critico per il paziente fratturato si prolunga per almeno un anno dopo la frattura ed i trial che hanno prodotto i migliori risultati sono quelli che anche attraverso controlli telefonici o saltuarie visite domiciliari hanno comunque continuato a seguire il paziente vari mesi oltre la fase acuta^[21].

CONCLUSIONE

L'affermazione di Adunski^[22] secondo cui la frattura di femore è una malattia geriatrica piuttosto che una malattia ortopedica è sicuramente una estremizzazione ma vuole sottolineare come la maggior parte dei problemi che si incontrano nella gestione di questi pazienti siano legati non alla frattura in sé ma agli scompensi d'organo che essa induce. La gestione dei pazienti da parte di professionisti che siano in grado di affondare i problemi ortopedici, i problemi geriatrici ed i problemi riabilitativi è sicuramente il modo più efficace per riuscire ad ottenere il pieno recupero funzionale. Aspetti cruciali di questa gestione sono comunque l'accelerazione delle varie fasi in modo che il paziente rimanga immobile (sia prima che dopo l'intervento) il minor tempo

possibile e l'ottimizzazione di tutte le tappe del percorso sia della fase acuta che di quella postacuta.

BIBLIOGRAFIA

- Mundi S, Pindiprolu B, Simunovic N, Bhandari M. Similar mortality rates in hip fracture patients over the past 31 years. *Acta Orthop*. 2014 Feb;85(1):54-9
- Si L, Winzenberg TM, de Graaff B, Palmer AJ. A systematic review and meta-analysis of utility-based quality of life for osteoporosis-related conditions. *Osteoporos Int*. 2014 Aug;25(8):1987-97.
- Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland Management of proximal femoral fractures 2011: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*. 2012 Jan;67(1):85-98
- NICE Hip fracture The management of hip fracture in adults <http://www.nice.org.uk/guidance/cg124/resources/guidance-hip-fracture-pdf>
- SIGN Management Of Hip Fracture In Older People 2009 <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/111/>
- Simunovic N, Devereaux PJ, 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 Oct 19;182(15):1609-16.
- Shiga T1, Wajima Z, Ohe Y. Is operative delay associated with increased mortality of hip fracture patients? Systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Can J Anaesth*. 2008 Mar;55(3):146-54.
- Moja L, Piatti A, Pecoraro V, Ricci C, Virgili G, Salanti G, Germagnoli L, Liberati A, Banfi G. Timing matters in hip fracture surgery: patients operated within 48 hours have better outcomes. A meta-analysis and meta-regression of over 190,000 patients. *PLoS One*. 2012;7(10):e46175.
- Pioli G, Lauretani F, Davoli ML, Martini E, Frondini C, Pellicciotti F, Zagatti A, Giordano A, Pedriali I, Nardelli A, Zurlo A, Ferrari A, Lunardelli ML. Older people with hip fracture and IADL disability require earlier surgery. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012 Nov;67(11):1272-7
- Kamel HK1, Iqbal MA, Mogallapu R, Maas D, Hoffmann RG. Time to ambulation after hip fracture surgery: relation to hospitalization outcomes. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003 Nov;58(11):1042-5.
- Foss NB, Kristensen MT, Kehlet H. Prediction of postoperative morbidity, mortality and rehabilitation in hip fracture patients: the cumulated ambulation score. *Clin Rehabil*. 2006 Aug;20(8):701-8.
- LB1, Edwards ER, Kimmel LA, Kipen E, Robertson VJ, Bailey MJ. No rest for the wounded: early ambulation after hip surgery accelerates recovery. *Oldmeadow ANZ J Surg*. 2006 Jul;76(7):607-11.
- Pioli G, Frondini C, Lauretani F, Davoli ML, Pellicciotti F, Martini E, Zagatti A, Giordano A, Pedriali I, Nardelli A, Zurlo A, Ferrari A, Lunardelli ML. Time to surgery and rehabilitation resources affect outcomes in orthogeriatric units. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012 Sep-Oct;55(2):316-22
- Pignedoli, C Bendini, S Bondioli, G Gazzotti, M Cappa, F Pellicciotti, ML Davoli, D Bianchini, E Sabetta, A Ferrari, C Tedeschi, G Pioli The History Of Cardiac Disease As A Predictor Of Major Postoperative Complications after hip fracture repair. 4th FFN Global Congress 2015, 3-5 sett
- Pioli G, Barone A, Mussi C, Tafaro L, Bellelli G, Falaschi P, Trabucchi M, Paolisso G; GIOG. The management of hip fracture in the older population. Joint position statement by Gruppo Italiano Orto geriatria (GIOG). *Aging Clin Exp Res*. 2014 Oct;26(5):547-53.
- Mallinson T, Deutsch A, Bateman J, Tseng HY, Manheim L, Almagor O, Heinemann AW. Comparison of discharge functional status after rehabilitation in skilled nursing, home health, and medical rehabilitation settings for patients after hip fracture repair. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Feb;95(2):209-17.
- Bachmann S1, Finger C, Huss A, Egger M, Stuck AE, Clough-Gorr KM. Inpatient rehabilitation specifically designed for geriatric patients: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2010 Apr 20;340:c1718.
- Muir SW, Yohannes AM. The impact of cognitive impairment on rehabilitation outcomes in elderly patients admitted with a femoral neck fracture: a systematic review. *J Geriatr Phys Ther*. 2009;32(1):24-32.
- Auais MA1, Eilayyan O, Mayo NE. Extended exercise rehabilitation after hip fracture improves patients' physical function: a systematic review and meta-analysis. *Phys Ther*. 2012 Nov;92(11):1437-51.
- Zhu Y, Chen W, Sun T, Zhang Q, Cheng J, Zhang Y. Meta-analysis of risk factors for the second hip fracture (SHF) in elderly patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2014 Jul-Aug;59(1):1-6. doi: 10.1016/j.archger.2014.02.012.
- Singh NA, Quine S, Clemson LM, Williams EJ, Williamson DA, Stavrinou TM, Grady JN, Perry TJ, Lloyd BD, Smith EU, Singh MA. Effects of high-intensity progressive resistance training and targeted multidisciplinary treatment of frailty on mortality and nursing home admissions after hip fracture: a randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2012 Jan;13(1):24-30. doi: 10.1016/j.jamda.2011.08.005. Epub 2011 Sep 22.
- Adunsky A1, Arad M, Levi R, Blankstein A, Zeilig G, Mizrahi E. Five-year experience with the 'Sheba' model of comprehensive orthogeriatric care for elderly hip fracture patients. *Disabil Rehabil*. 2005 Sep 30-Oct 15;27(18-19):1123-7.

Malattia ossea di Paget

Daniela Merlotti

Malattie dell'invecchiamento - Divisione di genetica e biologia cellulare. Ospedale San Raffaele Milano; Dipartimento di Scienze Medico Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena, Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena

Riassunto. La malattia ossea di Paget è una patologia focale cronica del rimodellamento osseo, che può colpire uno o più distretti scheletrici i quali si presentano tipicamente ingrossati e deformati. La prevalenza della malattia di Paget è difficilmente quantificabile poiché spesso tale morbo è asintomatico. La causa della malattia di Paget è tuttora sconosciuta. Numerosi studi epidemiologici indicano la presenza di una predisposizione familiare in circa il 15-30% dei pazienti, suggerendo il possibile ruolo di fattori genetici. Recentemente, mutazioni del gene del sequestosoma 1 (SQSTM1) sono state associate a circa il 10% dei casi di Paget sporadici ed al 30% dei casi familiari. Clinicamente l'osteodistrofia pagetica può essere asintomatica fino al 60%-80% dei casi, nei restanti casi si manifesta prevalentemente con dolori ossei, microfratture, fratture, deformazione ossea. La diagnosi clinica si avvale generalmente della misurazione di alcuni markers di rimodellamento osseo (ad es. la fosfatasi alcalina), della scintigrafia ossea e dell'esame radiologico. I farmaci che possono essere utilizzati per il trattamento della malattia sono rappresentati essenzialmente dai bisfosfonati. Il trattamento è particolarmente consigliato non solo in soggetti sintomatici ed in coloro che presentano deformità ossee o complicanze, ma anche in pazienti asintomatici con elevato rischio di complicanze, e anche in coloro che dovranno essere sottoposti ad interventi chirurgici di tipo ortopedico.

Parole Chiave: malattia ossea di Paget, bisfosfonati, osteoclasti, deformità ossee, fratture

Abstract. Paget's disease of bone (PDB) is a focal chronic disorder of bone remodeling, which can affect one or more skeletal districts which typically appears deformed. The prevalence of PDB is difficult to quantify because the disease is often asymptomatic. The etiopathogenesis of PDB is not completely understood. Numerous epidemiological studies indicate the presence of a family predisposition in approximately 15-30% of patients, suggesting the possible role of genetic factors. Recently, mutations in the sequestosome 1 gene (SQSTM1) were associated with about 10% of cases of sporadic PDB and 30% of familial cases. Clinically PDB may be asymptomatic up to 60% -80% of cases, in the remaining cases mainly manifests with bone pain, micro fractures, fractures, bone deformity. Clinical diagnosis generally is based on the evaluation of some markers of bone turnover (eg. alkaline phosphatase), bone scintigraphy and radiological examination. Drugs that can be used to treat the disease are essentially represented by bisphosphonates. The treatment is particularly recommended not only in symptomatic patients and in those who exhibit bone deformities or complications, but also in asymptomatic patients with high risk of complications, and also in those who will be undergoing orthopedic surgery.

Keywords: Paget's disease of bone, bisphosphonates, osteoclasts, bone deformities, fractures

INTRODUZIONE

L'osteodistrofia di Paget è una patologia cronica del rimodellamento osseo, che può colpire uno o più distretti scheletrici, che si presentano ingrossati e deformati. Tale patologia è stata descritta per la prima volta in Inghilterra, nel 1877, da Sir James Paget che la definì con il nome di "osteitis deformans"^[1]. La malattia di Paget insorge generalmente in soggetti anziani o di media età; è molto rara in soggetti al di sotto dei 30 anni e nella maggior parte dei casi

viene diagnosticata dopo i 50 anni. La sua prevalenza è difficilmente quantificabile poiché spesso decorre in modo asintomatico, ma sembra maggiormente presente nel sesso maschile (rapporto maschio femmina 1,5-2). E' inoltre più frequente in Europa (in particolare in Inghilterra 4-6%), Nord America (3% in soggetti di origine europea), Australia e Nuova Zelanda (circa il 4%) dove colpisce prevalentemente i discendenti dei colonizzatori britannici; rara in Africa, in Asia e nei paesi Scandinavi^[2-5]. Recenti

studi sulla popolazione Italiana hanno dimostrato una prevalenza intorno all'1%^[6,7]. Esistono inoltre delle particolari aree geografiche con elevata prevalenza come la regione del Lancashire in Inghilterra, il distretto di "La Cabrera" in Spagna e le aree rurali delle provincie di Avellino e Caserta, in Italia^[2-7]. Numerosi studi epidemiologici avrebbero inoltre documentato una graduale diminuzione della prevalenza del morbo di Paget nel corso degli anni, associata a un graduale declino della mortalità e della severità del quadro clinico^[8].

EZIOPATOGENESI

La malattia di Paget è caratterizzata da un aumento del riassorbimento osseo seguito da un successivo aumento della neoformazione conseguente ad un difetto a carico degli osteoclasti che risultano aumentati per numero, dimensioni e quantità di nuclei per cellula^[9]. I precursori di tali cellule, i pre-osteoclasti, risultano inoltre essere iper-responsivi alla vitamina D o a citochine osteoclasto-geniche (come il RANKL) e producono a loro volta elevate quantità di citochine, in particolare l'interleuchina 6^[9].

Generalmente possiamo distinguere tre principali fasi nell'evoluzione della malattia:

- a. una fase osteolitica con un aumento del riassorbimento osseo e della vascolarizzazione delle ossa coinvolte;
- b. una fase ostesintetica dove prevale la neoformazione ossea, ma l'osso prodotto è strutturalmente anomalo;
- c. una fase osteosclerotica.

La causa della malattia di Paget è tuttora sconosciuta. Sono state proposte due principali ipotesi, quella genetica e quella legata a fattori ambientali e/o infettivi^[9,10]. Una possibile eziologia virale alla base di tale osteopatia è stata segnalata fin dagli inizi degli anni '70, quando fu dimostrata per la prima volta la presenza di inclusi simil-virali (Paramyxovirus) negli osteoclasti dell'osso pagetico, non solo nel citoplasma e nel nucleo degli osteoclasti, ma anche in altre cellule della linea eritroide e nelle cellule giganti plurinucleate di osteosarcoma originatesi da lesioni pagetiche. A supporto di tale ipotesi infettiva, varie indagini epidemiologiche hanno descritto un'aumentata prevalenza della malattia in soggetti residenti in aree rurali, con contatto diretto e prolungato con animali e consumo di alimenti non pastorizzati o comunque non sottoposti a controlli sanitari od in coloro che possedevano animali domestici^[7,11,12]. Inoltre, numerosi studi epidemiologici indicano comunque la presenza

di una chiara predisposizione familiare in almeno il 15-30% dei pazienti, suggerendo il possibile coinvolgimento di fattori genetici^[12-16]. La modalità di trasmissione sembra essere autosomica dominante, anche se l'esistenza di famiglie con pochi membri affetti suggerisce una penetranza incompleta ed un'espressività variabile.

Varie analisi di linkage hanno evidenziato una certa eterogeneità genetica, indicando che, probabilmente, più di un gene è coinvolto nell'eziopatogenesi di questa osteopatia^[15,16]. Sono stati, infatti, identificati sette potenziali loci di suscettibilità riconducibili all'osteodistrofia di Paget (PDB1, PDB2, PDB3, PDB4, PDB5, PDB6, e PDB7) tramite studi di linkage o ricerche "genome-wide". Inoltre, in base a recenti studi sembrerebbe che il locus del PDB2 (18q.21) sia principalmente coinvolto nella sindrome dell'osteolisi espansile familiare (FEO), nel Paget giovanile e nell'iperfosfatasia scheletrica espansile (ESH) piuttosto che nelle forme tipiche della malattia di Paget^[15-17]. Più recentemente, esperimenti di clonaggio posizionale avrebbero individuato la presenza di mutazioni in almeno quattro differenti geni in una certa proporzione di pazienti affetti dalla malattia o dalle sindromi ad essa correlate^[15,16]. E' interessante notare come i prodotti di questi geni siano tutti coinvolti nella stessa via di segnale del fattore nucleare kB (NF-kB), coinvolta nella proliferazione e nella differenziazione degli osteoclasti. In questi ultimi anni, mutazioni del gene SQSTM1 sono state identificate come possibile causa della forma classica di osteodistrofia di Paget in circa il 5-15% dei pazienti e soprattutto in coloro che presentavano una documentata familiarità per la malattia^[15-19]. Tale gene codifica per una proteina denominata sequestosoma o p62, coinvolta nell'autofagia cellulare ma anche come "scaffold" nella cascata del segnale del fattore di NF-kB^[20-22]. La più comune, tra le mutazioni del gene SQSTM1, è rappresentata dalla sostituzione aminoacidica prolina-leucina nel codone 392 (P392L) a livello dell'esone 8 e la maggior parte di queste mutazioni riguarda il dominio legante l'ubiquitina (UBA domain) della proteina^[18,19]. In gran parte delle casistiche analizzate fino ad oggi, è stato evidenziato che i pazienti con mutazione del gene SQSTM1 hanno generalmente una forma più aggressiva della malattia rispetto ai pazienti senza mutazione, con un esordio anticipato ed un maggior numero di ossa coinvolte^[23-25]. Inoltre, le analisi di correlazione genotipo-fenotipo hanno dimostrato che i pazienti con mutazioni

“nonsense” (con un blocco della trascrizione) tendono ad avere una malattia più severa ed estesa rispetto ai pazienti con mutazioni “missense” (legate ad un cambiamento di uno o più aminoacidi)^[24]. Ciò spiega quindi la notevole eterogeneità nelle manifestazioni cliniche della malattia anche in pazienti con la medesima mutazione, e persino all’interno della stessa famiglia^[24]. In Italia ad oggi sono state identificate ben 17 diverse mutazioni del gene SQSTM1, a differenza di altre nazioni in cui sono presenti solo alcune di esse e tale eterogeneità nella distribuzione delle mutazioni sembra essere particolarmente manifesta nelle regioni del Sud Italia e soprattutto in Campania^[24]. Tuttavia le mutazioni del gene SQSTM1 non sembrano sufficienti a indurre lo sviluppo della patologia. A tale riguardo, i risultati di recenti sperimentazioni sul modello animale avrebbero dimostrato che la presenza della mutazione del gene SQSTM1 (P392L) è responsabile solamente di alcune modificazioni fenotipiche delle cellule osteoclastiche tipiche della malattia e che la completa trasformazione in osteoclasti pagetici avvenga al momento della contemporanea presenza di fattori infettivi quali i nucleocapsidi del virus del morbillo^[26-29]. Pertanto, l’estrinsecarsi della malattia di Paget potrebbe essere legata all’interazione tra fattori virali e predisposizione genetica. Infine, i risultati di alcune recenti indagini effettuate su pazienti negativi per la mutazione del gene SQSTM1 avrebbero identificato la presenza di nuove regioni cromosomiche associate alla malattia^[30,31]. E’ pertanto probabile che nuove alterazioni genetiche verranno associate alla patogenesi dell’osteodistrofia pagetica nel corso dei prossimi anni.

CLINICA E DIAGNOSI

L’osso pagetico è sede di intensa attività metabolica, è riccamente vascolarizzato, ha un maggior volume e possiede una scarsa efficienza biomeccanica. Se non adeguatamente trattato, con il tempo tale osso tende a comprimere le strutture che decorrono nel suo interno e tende a deformarsi, con un conseguente maggiore rischio di fratture ed una frequente associazione con forme di osteoartrosi secondaria a livello delle articolazioni adiacenti all’osso colpito. La malattia ossea di Paget può colpire, in maniera asimmetrica, tutti i distretti scheletrici^[2]. Le sedi generalmente più colpite sono il bacino, il cranio e le vertebre. Si distinguono due forme della malattia:

a. forma monostotica (25-40%), che interessa generalmente un osso lungo, solo nel 10% dei

casi è sintomatica e presenta una buona risposta alla terapia; e

b. forma poliostotica (60-75%), che interessa più di un distretto scheletrico e più frequentemente si associa a complicanze neurologiche e vascolari.

Clinicamente l’osteodistrofia pagetica può essere asintomatica fino al 60%-80% dei casi, altrimenti si manifesta prevalentemente con dolore osseo, che varia notevolmente da paziente a paziente in base alla localizzazione e all’estensione della malattia^[2,23,33]. Possono inoltre essere presenti segni di flogosi locale e deformità scheletrica (15-20%). Microfratture e fratture sia traumatiche che da fatica, possono presentarsi nel 70-90% dei casi a livello delle ossa lunghe; inoltre è frequente l’insorgenza di artrosi secondaria generalmente a livello di anca, ginocchio e spalla, con modesta reazione osteofitaria e calcificazioni periarticolari.

La malattia di Paget, soprattutto nelle forme poliostotiche e nelle fasi avanzate e se non adeguatamente trattata, può presentare numerose complicanze:

a. complicanze neurologiche, quali sintomi da lesione dei nervi cranici, sindromi midollari e radicolari, neuropatie, cefalea, idrocefalo, compressione su tronco encefalico, midollo spinale, nervi cranici e radici spinali, furto vascolare, sordità, ematoma epidurale^[34];

b. complicanze cardiovascolari, fino ad un quadro di scompenso cardiaco ad alta gittata, soprattutto nei casi poliostotici, calcificazioni vascolari, valvolari e dell’arco aortico^[35];

c. complicanze metaboliche, quali iperuricemia e gotta, condrocalcosi, ipercalcemia e/o ipercalciuria con nefrolitiasi, iperparatiroidismo primitivo e secondario;

d. degenerazione neoplastica dell’osso pagetico (0,5%-1% dei casi) con presenza di sarcomi ossei, fibrosarcomi, condrosarcomi, e più raramente tumore a cellule giganti.

Il dolore osseo e la presenza di deformità scheletriche rappresentano rispettivamente il sintomo ed il segno più tipici della malattia di Paget. In assenza di sintomatologia specifica, il rilievo occasionale di un incremento della fosfatasi alcalina serica in assenza di un’epatopatia, deve indurre alla ricerca di lesioni pagetiche dello scheletro^[36]. Le tipiche manifestazioni radiologiche della malattia ossea di Paget possono essere legate all’attività osteolitica (rimodellamento, slargamento, osteoporosi circoscritta) o a quella osteosclerotica (alternanza di zone radio-opache e radio-trasparenti con aspetto cotonoso

per atrofia ipertrofica dell'osso spugnoso, ispessimento della corticale con aspetto irregolare e striato)^[36,37]. La scintigrafia ossea è utile nella valutazione dell'interessamento scheletrico della malattia e risulta di fondamentale importanza per evidenziare tutti i distretti ossei colpiti, compresi quelli asintomatici e nella diagnosi differenziale con metastasi scheletriche da tumori solidi^[38,39].

Dal punto di vista ematochimico la malattia si associa ad un incremento del turnover osseo, con elevati livelli di fosfatasi alcalina totale ed ossea, normali concentrazioni sieriche di calcio, fosfato, paratormone, e metaboliti della vitamina D. E' tuttavia descritta un'aumentata incidenza di iperparatiroidismo^[40]. In genere, il dosaggio dei marcatori ossei risulta utile per definire l'attività di malattia e per valutare nel follow-up gli effetti del trattamento.

In gran parte dei casi, le caratteristiche cliniche, biochimiche e radiologiche della malattia di Paget sono sufficienti per una corretta diagnosi. Talvolta, tuttavia possono presentarsi problemi di diagnostica differenziale in presenza di singole lesioni radiologiche sia litiche che addensanti in assenza di un chiaro incremento volumetrico, le quali possono essere presenti anche in corso di patologia neoplastica scheletrica. In questi casi l'utilizzo di tecniche diagnostiche più avanzate quali la TC o la RMN può essere di aiuto per una corretta diagnosi. Qualora persista ancora il dubbio diagnostico è necessaria la biopsia ossea, capace di evidenziare la caratteristica struttura "a fibre intrecciate" del tessuto osseo, con scarsa mineralizzazione del tessuto neoformato e presenza dei tipici osteoclasti pagetici^[41].

TERAPIA

Il trattamento della malattia di Paget si basa essenzialmente sull'utilizzo di farmaci inibitori del riassorbimento osseo quali i bisfosfonati, oppure farmaci analgesici (ibuprofene, naproxene, aspirina, acetaminofene) per il controllo della sintomatologia dolorosa^[42-45]. In alcune circostanze è necessaria la terapia chirurgica per la cura delle deformità, della degenerazione osteoartrosica, per la sintesi delle fratture patologiche, o per l'asportazione delle lesioni sarcomatose.

La terapia con bisfosfonati è generalmente indicata non solo in presenza di dolore o deformità ossee e complicanze articolari, ma anche in pazienti asintomatici con elevato rischio di complicanze e anche in coloro che dovranno essere sottoposti ad interventi chirurgici di tipo ortopedico.

I Bisfosfonati vengono catturati a livello del tessuto osseo e selettivamente concentrati nell'osso pagetico, caratterizzato da un turnover elevato, andando ad inibire l'attività osteoclastica. Nei pazienti pagetici trattati con bisfosfonati, può risultare utile un'associazione terapeutica con integratori a base di calcio e vitamina D al fine di prevenire l'ipocalcemia ed eventualmente un quadro di iperparatiroidismo secondario^[45,46].

L'etidronato è stato il primo bisfosfonato utilizzato per il trattamento dell'osteodistrofia di Paget. Questo farmaco somministrato per via orale (400 mg/die per 6 mesi,) si è dimostrato capace di ridurre il turnover osseo del 40-60% circa dei pazienti pagetici^[47-49]. Tuttavia, l'utilizzo per periodi prolungati, può comportare difetti della mineralizzazione ossea fino a quadri di osteomalacia, con incremento del rischio di frattura^[45,48,50]. Benché non approvato per la terapia dell'osteodistrofia di Paget in molti Paesi, il clodronato per via orale, endovenosa o intramuscolare è stato comunque utilizzato per il trattamento di alcuni casi di malattia^[51]. Dosi orali di 1600 mg/die per 6 mesi o per via endovenosa di 1500 mg (unica somministrazione o 300 mg per 5 giorni consecutivi) si sono dimostrate in grado di indurre la normalizzazione della fosfatasi alcalina fino al 70% dei pazienti trattati.

Nel corso degli ultimi anni, numerosi studi hanno dimostrato come gli aminobisfosfonati quali il pamidronato, il risedronato, l'alendronato, e più recentemente il neridronato e l'acido zoledronico siano nettamente superiori all'etidronato e al clodronato nel ridurre l'attività di malattia, senza alterare la qualità dell'osso^[45,46]. Sia l'alendronato che il risedronato sono composti somministrabili per via orale ampiamente utilizzati per la terapia dell'osteoporosi e sono stati impiegati con successo anche nella malattia di Paget^[52-56]. L'alendronato viene generalmente utilizzato alla dose di 40 mg/die per 6 mesi in molti Paesi ma non in Italia. Il risedronato è invece somministrato alla dose di 30 mg/die per 2 mesi con capacità di indurre la normalizzazione della fosfatasi alcalina nel 77% dei casi^[55,56]. Il principale effetto di questi aminobisfosfonati per via orale è legato alla possibile insorgenza di disturbi del tratto gastrointestinale e alla loro ridotta compliance^[45].

Il pamidronato ha rappresentato il primo aminobisfosfonato utilizzato per via endovenosa per il trattamento di questa malattia, utilizzato con successo nei pazienti con ridotta compliance o risposta terapeutica al trattamento per via

orale con altri bisfosfonati e nei casi severi di malattia^[57-61]. Sono generalmente impiegate dosi giornaliere di 30 mg e.v. in soluzione salina all'0,9% in infusione lenta per tre giorni consecutivi, oppure 60 mg giornalieri per due o più giorni consecutivi. La sua efficacia si è dimostrata estremamente variabile in relazione alla gravità della malattia e allo schema terapeutico utilizzato fino all'85% dei casi in presenza di pazienti naive al trattamento, ma con buoni effetti anche sul controllo della sintomatologia dolorosa^[57,59,62]. L'efficacia terapeutica del pamidronato si riduce tuttavia in pazienti sottoposti a ripetuti cicli di terapia fino a vere e proprie forme di resistenza^[63-65]. L'effetto collaterale più frequente legato alla somministrazione di tale composto è rappresentato dalla cosiddetta "risposta di fase acuta", caratterizzata da febbre, dolore muscolo scheletrico ed altri sintomi simil-influenzali della durata di alcuni giorni. Tale quadro può interessare fino al 30% circa dei pazienti sottoposti per la prima volta al trattamento, mentre si riduce al 6% e al 3% dei casi nei pazienti che effettuano un secondo od un terzo ciclo di terapia^[46].

Più recentemente, sia il neridronato (per via endovenosa o intramuscolare) che lo zoledronato (per via endovenosa), hanno dimostrato una notevole efficacia terapeutica, superiore a quella di altri aminobisfosfonati, consentendo la remissione della malattia ossea di Paget per periodi più lunghi (generalmente superiori ad uno o più anni).

Il Neridronato è un aminobisfosfonato precedentemente registrato in alcune nazioni Europee per il trattamento dell'osteogenesi imperfetta e più recentemente anche per la malattia ossea di Paget. Studi iniziali a breve termine avevano dimostrato che una singola infusione endovenosa a dosi variabili tra 25 e 200 mg era capace di indurre un decremento dose dipendente dei marcatori di rimodellamento osseo in pazienti pagetici^[66,67]. Sia in tali studi che in studi successivi il dosaggio di 200 mg (in uno o due giorni consecutivi) si è dimostrato quello più efficace, consentendo la normalizzazione dei marcatori di rimodellamento osseo in circa il 70-90% dei pazienti, con periodi di remissione quasi sempre superiori ad un anno ed indipendentemente dai valori pretrattamento degli indici di rimodellamento osseo, dalla gravità della malattia e dall'utilizzo di altri aminobisfosfonati^[65-67]. Un recente studio comparativo ha inoltre dimostrato che la somministrazione di neridronato per via intramuscolare alla dose settimanale di 25mg

per 8 settimane (dosaggio cumulativo = 200 mg) ha un'analogia efficacia nella soppressione del rimodellamento osseo della somministrazione endovenosa di 200 mg in pazienti con malattia ossea di Paget^[68].

Zoledronato è il più potente aminobisfosfonato sia in termini di affinità per la matrice ossea che di capacità antiriassorbitiva, consentendo l'utilizzo di bassi dosaggi. Può essere somministrato per via endovenosa in un breve periodo di tempo (circa 15-30 minuti), con un effetto antiriassorbitivo più duraturo nel tempo e senza significativi effetti inibitori sulla mineralizzazione scheletrica^[69-71]. La conferma definitiva dell'efficacia di tale composto nel trattamento della malattia di Paget è emersa da uno studio comparativo che ha dimostrato la superiorità del trattamento con una singola infusione di zoledronato (5mg in 15 minuti) rispetto a quella di un ciclo terapeutico con il risedronato per via orale (30 mg al giorno per 2 mesi)^[72]. A sei mesi dall'inizio dello studio, il 96% dei pazienti trattati con zoledronato presentava una risposta terapeutica rispetto al 74% osservato nel gruppo trattato con risedronato. Inoltre l'effetto soppressivo sul rimodellamento osseo veniva raggiunto più precocemente e si manteneva più a lungo nel tempo con lo zoledronato rispetto al risedronato, tanto che la risposta terapeutica a 2 anni dal trattamento raggiungeva il 98% nei pazienti trattati con zoledronato rispetto al 57% dei pazienti trattati con risedronato^[72,73]. Una successiva analisi a distanza ha dimostrato che anche a 6 anni dal trattamento solo il 12,5% dei casi trattati con zoledronato aveva dimostrato una perdita dell'efficacia terapeutica rispetto al 62% dei casi trattati con risedronato^[74]. Inoltre l'efficacia terapeutica del risedronato era particolarmente ridotta nei pazienti che avevano effettuato precedenti regimi terapeutici con bisfosfonati, al contrario di quanto osservato nel gruppo di pazienti trattati con zoledronato, dimostrando l'effetto di questo aminobisfosfonato anche in soggetti con resistenza ad altri regimi terapeutici. Quest'ultima osservazione è stata ulteriormente confermata in un successivo studio che ha confrontato l'efficacia terapeutica di 3 diversi regimi di aminobisfosfonati per via endovenosa nella malattia ossea di Paget^[65]. In tale studio infatti sia il neridronato che lo zoledronato erano in grado di indurre una risposta terapeutica anche in pazienti resistenti al trattamento con pamidronato. Inoltre l'efficacia terapeutica dello zoledronato e del neridronato somministrati una singola volta si manteneva a

lungo nel tempo, con normali livelli di marcatori del riassorbimento osseo in più del 60% dei pazienti a 3 anni di distanza dalla terapia. È interessante notare come una maggior percentuale di pazienti con resistenza al pamidronato avesse una forma di malattia di Paget legata a mutazione del gene SQSTM1, suggerendo quindi che la presenza di tale mutazione possa richiedere un regime terapeutico più aggressivo^[75]. Nessuna variazione nella risposta terapeutica veniva infatti osservata nel gruppo di pazienti trattati con neridronato o zoledronato nei casi con o senza mutazione del gene SQSTM1. L'infusione endovenosa di neridronato e zoledronato è generalmente ben tollerata, ma può associarsi a risposta di fase acuta più frequente in soggetti con bassi livelli di vitamina D al momento del trattamento^[68]. Al contrario, il rischio di altre complicanze a lungo termine della terapia con aminobisfosfonati come l'osteonecrosi della mandibola o le fratture atipiche di femore è probabilmente assai più limitato rispetto a quanto descritto in pazienti con osteoporosi, poiché spesso è sufficiente un'unica somministrazione per mantenere la remissione della malattia di Paget per lungo tempo.

Il trattamento del paziente pagetico dovrebbe essere iniziato il più presto possibile allo scopo di bloccare le alterazioni del rimodellamento osseo tipiche della malattia e di prevenirne le complicanze^[42-45]. Il monitoraggio dell'efficacia terapeutica si avvale essenzialmente della misurazione dei markers di rimodellamento osseo, in particolare della fosfatasi alcalina totale ed ossea. Nei pazienti responsivi alla terapia la fosfatasi alcalina si riduce generalmente oltre il 25% dopo i primi tre mesi e fino al 50% a distanza di 6 mesi. L'obiettivo del trattamento dovrebbe essere quello di ottenere la normalizzazione del turnover; tuttavia se dopo 6 mesi il decremento della fosfatasi alcalina risulta inferiore al 50%, ed ovviamente rimane al di sopra del range di normalità, il successivo ciclo dovrebbe utilizzare una posologia più elevata o, in alternativa, un agente più potente. In generale la gran parte dei pazienti recidiva a distanza variabile di tempo, da alcuni mesi a qualche anno, anche se ad oggi più del 80% dei pazienti trattati con zoledronato (alla dose di 5mg) e circa il 40% di quelli trattati con neridronato (alla dose cumulativa di 200 mg) dimostra valori entro il range di normalità anche dopo uno o più anni dal trattamento. Inoltre, generalmente, un incremento della fosfatasi alcalina del 20-25% o più oltre il limite superiore del range di

normalità indica la necessità di un ri-trattamento così come la ricomparsa o l'accentuarsi della sintomatologia dolorosa anche in presenza di normali livelli degli indici di rimodellamento osseo. In generale, l'obiettivo del trattamento è quello di conseguire la normalizzazione del turnover osseo e di mantenerla più a lungo possibile: quando ciò accade l'osso riacquista la sua fisiologica microarchitettura con il recupero dell'efficienza biomeccanica.

BIBLIOGRAFIA

1. Paget S.J. On a form of chronic inflammation of bones (osteitis deformans), *Med. Chir. Trans.* 1877, 60:29-54
2. Kanis J.A. Pathophysiology and treatment of Paget's disease of bone, 1st edn. London: Martin Dunitz, 1992
3. Detheridge F.M., Guyer P.B., Barker D.J. European distribution of Paget's disease of bone, *Br. Med. J.* 1982, 285:1005-1008
4. Barker D.J. The epidemiology of Paget's disease of bone, *Br. Med. Bull.* 1984, 40: 396-400.
5. Cooper C., Harvey N.C., Dennison E.M., van Staa T.P. Update on the epidemiology of Paget's disease of bone, *J Bone Miner Res* 2006, 21(Suppl 2):P3-P8
6. Gennari L., Di Stefano M., Merlotti D., et al. Prevalence of Paget's disease of bone in Italy, *J. Bone Miner. Res.* 2005, 20:1845-1850
7. Gennari L., Merlotti D., Martini G., Nuti R. Paget's disease of bone in Italy, *J. Bone Miner. Res.* 2006, 21 (Suppl 2):P14-P21
8. Cooper C., Schafheutle K., Dennison E., Kellingray S., Guyer P., Barker D. The epidemiology of Paget's disease in Britain: Is the prevalence decreasing? *J. Bone Miner. Res.* 1999, 14:192-197
9. Roodman G.D., Windle J.J. Paget disease of bone, *J. Clin. Invest.* 2005, 115:200-208
10. Ralston S.H., Langston A.L., Reid I.R. Pathogenesis and management of Paget's disease of bone, *Lancet* 2008, 372:155-163
11. Anderson D.C., O'Driscoll J.B. Dogs and Paget's disease [letter], *Lancet* 1986, 1:41
12. Merlotti D., Gennari L., Galli B., et al. Characteristics and familial aggregation of Paget's disease of bone in Italy, *J. Bone Miner. Res.* 2005, 20:1356-1364.
13. Siris E.S., Ottman R., Flaster E., Kelsey J.L. Familial aggregation of Paget's disease of bone. *J. Bone Miner. Res.* 1991, 6:495-500
14. Morales-Piga A.A., Rey-Rey J.S., Corres-Gonzalez J., et al. Frequency and characteristics of familial aggregation of Paget's disease of bone. *J. Bone Miner. Res.* 1995, 10:663-670
15. Daroszewska A., Ralston S.H. Genetics of Paget's disease of bone. *Clinical Sciences* 2005, 109:257-263
16. Ralston S.H., Albagha O.M. Genetic determinants of Paget's disease of bone, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2011, 1240:53-60
17. Ralston S.H. Juvenile Paget's disease, familial expansile osteolysis and other genetic osteolytic disorders, *Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2008, 22:101-111
18. Laurin N., Brown J.P., Morissette J., Raymond V. Recurrent mutation of the gene encoding sequestosome

- 1 (SQSTM1/p62) in Paget disease of bone, *Am. J. Hum. Genet.* 2002, 70:1582-1588
19. Hocking L.J., Lucas G.J., Daroszewska A., et al. Domain-specific mutations in sequestosome 1 (SQSTM1) cause familial and sporadic Paget's disease. *Hum. Mol. Genet.* 2002, 11:2735-2739
20. Layfield R., Cavey J.R., Najat D., et al. p62 mutations, ubiquitin recognition and Paget's disease of bone, *Biochem. Soc. Trans.* 2006, 34:735-737
21. Layfield R. The molecular pathogenesis of Paget disease of bone, *Expert. Rev. Mol. Med.* 2007, 9:1-13
22. Goode A., Layfield R. Recent advances in understanding the molecular basis of Paget disease of bone, *J. Clin. Pathol.* 2010, 63:199-203
23. Rea S.L., Walsh J.P., Ward L., et al. Sequestosome 1 mutations in Paget's disease of bone in Australia: prevalence, genotype/phenotype correlation, and a novel non-UBA domain mutation (P364S) associated with increased NF-kappaB signaling without loss of ubiquitin binding, *J. Bone Miner. Res.* 2009, 24:1216-1223
24. Gennari L., Gianfrancesco F., Di Stefano M., et al. SQSTM1 gene analysis and gene-environment interaction in Paget's disease of bone, *J. Bone Miner. Res.* 2010, 25:1375-1384
25. Visconti M.R., Langston A.L., Alonso N., et al. Mutations of SQSTM1 are associated with severity and clinical outcome in paget disease of bone, *J. Bone Miner. Res.* 2010, 25:2368-2373
26. Hiruma Y., Kurihara N., Subler M.A., et al. () A SQSTM1/p62 mutation linked to Paget's disease increases the osteoclastogenic potential of the bone microenvironment, *Hum. Mol. Genet.* 2008, 17:3708-1319
27. Kurihara N., Zhou H., Reddy S.V., et al. Experimental models of Paget's disease, *J. Bone Miner. Res.* 2006, 21(Suppl 2):P55-P57
28. Kurihara N., Hiruma Y., Yamana K., et al. Contributions of the measles virus nucleocapsid gene and the SQSTM1/p62(P392L) mutation to Paget's disease, *Cell. Metab.* 2011, 13:23-34
29. Singer F.R. The etiology of Paget's disease of bone: viral and genetic interactions, *Cell. Metab.* 2011, 13:5-6
30. Albagha O.M., Visconti M.R., Alonso N., et al. Genome-wide association study identifies variants at CSF1, OPTN and TNFRSF11A as genetic risk factors for Paget's disease of bone, *Nat. Genet.* 2010, 42:520-524
31. Albagha O.M., Wani S.E., Visconti M.R., et al. Genetic Determinants of Paget's Disease (GDPD) Consortium. Genome-wide association identifies three new susceptibility loci for Paget's disease of bone, *Nat. Genet.* 2011, 43:685-689
32. Walsh J.P. Paget's disease of bone, *Med. J. Aust.* 2004, 181:262-265
33. Whyte M.P. Paget's disease of bone, *New. Engl. J. Med.* 2006, 355:593-600
34. Poncelet A. The neurologic complications of Paget's disease, *J. Bone Miner. Res.* 1999, 14(Suppl 2):88-91
35. Laroche M., Delmotte A. Increased arterial calcification in Paget's disease of bone, *Calcif. Tissue Int.* 2005, 77:129-133
36. Lyles K.W., Siris E.S., Singer F.R., Meunier P.J. A clinical approach to diagnosis and management of Paget's disease of bone, *J Bone Miner Res* 2001, 16:1379-1387
37. Resnick D., Niwayama G. Paget's disease. In: Resnick D, Niwayama G (eds.) *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*, vol. 2. W. B. Saunders, Philadelphia, PA, USA, 1981, 1721-1754.
38. Ryan P.J., Fogelman I. Bone scintigraphy in metabolic bone disease, *Semin. Nucl. Med.* 1997, 27:291-305
39. Fogelman I., Cook G. Scintigraphy in metabolic bone disease. In: Favus MJ (ed.) *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, 5th ed. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA, USA, 2002, 189-194
40. Eastell R. Biochemical markers of bone turnover in Paget's disease of bone, *Bone* 1999, 24(Suppl 5):49S-50S
41. Singer F.R., Mills B.G., Gruber H.E., et al. Ultrastructure of bone cells in Paget's disease of bone. *J. Bone Miner. Res.* 2006, 21(Suppl 2):P51-P54
42. Siris E.S. Goals of treatment for Paget's disease of bone, *J. Bone Miner. Res.* 1999, 14(Suppl 2):49-52
43. Siris E.S., Lyles K.W., Singer F.R., Meunier P.J. Medical management of Paget's disease of bone: indications for treatment and review of current therapies, *J. Bone Miner. Res.* 2006, 21(Suppl 2):P94-P98
44. Singer F.R. Paget disease: when to treat and when not to treat, *Nat. Rev. Rheumatol.* 2009, 5:483-489
45. Merlotti D., Gennari L., Martini G., Nuti R. Current options for the treatment of Paget's disease of the bone, *Open Access Rheumatology: Research and Reviews* 2009, 1:107-120
46. Gennari L., Merlotti D., Mossetti G., et al. The use of intravenous aminobisphosphonates for the treatment of Paget's disease of bone, *Mini Rev Med Chem* 2009, 9:1052-1063
47. Canfield R.E., Rosner W., Skinner J., et al. Diphosphonate therapy of Paget disease of bone, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977, 44:96-106
48. Siris E., Canfield R., Jacobs T., et al. () Clinical and biochemical effects of EHDP in Paget's disease of bone: patterns of response to initial treatment and to long-term therapy, *Metab. Bone Dis. Relat. Res.* 1981, 3:301-308
49. Altman R.D. Long-term follow-up of therapy with intermittent etidronate disodium in Paget's disease of bone, *Am J Med* 1985, 79:583-590
50. MacGowan J.R., Pringle J., Morris V.H., Stamp T.C. Gross vertebral collapse associated with long-term disodium etidronate treatment for pelvic Paget's disease, *Skeletal. Radiol.* 2000, 29:279-282
51. Delmas P.D., Chapuy M.C., Vignon E., et al. Long term effects of dichloromethylene diphosphonate in Paget's disease of bone, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1982, 54:837-844
52. Siris E.S., Weinstein R.S., Altman R., et al. Comparative study of alendronate vs. etidronate for the treatment of Paget disease of bone, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996, 81:961-967
53. Reid I., Nicholson G.C., Weinstein R.S., et al. Biochemical and radiologic improvement in Paget's disease of bone treated with alendronate: A randomized placebo-controlled trial, *Am. J. Med.* 1996, 101:341-348
54. Adami S., Mian M., Gatti P. et al. Effects of two oral doses of alendronate in the treatment of Paget's disease of bone, *Bone* 1994, 15:415-417
55. Miller P.D., Adachi J.D., Brown J.P., et al. Risedronate vs. etidronate: Durable remission with only two months of 30 mg risedronate, *J. Bone Miner. Res.* 1997, 12:S269

56. Miller P.D., Brown J.P., Siris E.S., et al. A prospective, multicenter, randomized, double-blind comparison of risedronate and etidronate in the treatment of Paget disease of bone, *Am. J. Med.* 1999, 106:513-520
57. Wimalawansa S.J., Gunasekara R.D. Pamidronate is effective for Paget disease of bone refractory to conventional therapy, *Calcif. Tissue Int.* 1993, 53:237-241
58. Gutteridge D.H., Retallack R.W., Ward L.C., et al. Clinical, biochemical, hematologic, and radiographic responses in Paget disease following intravenous pamidronate disodium: a 2-year study, *Bone* 1996, 19:387-394
59. Trombetti A., Arlot M., Thevenon J., et al. Effect of multiple intravenous pamidronate courses in Paget disease of bone, *Rev. Rhum.* 1999, 66:467-476
60. Gallacher S.J., Boyce B.F., Patel U., et al. Clinical experience with pamidronate in the treatment of Paget disease of bone, *Ann. Rheum. Dis.* 1991, 50:930-933
61. Stone M.D., Hawthorne A.B., Kerr D., et al. Treatment of Paget disease with intermittent low-dose infusions of disodium pamidronate (APD), *J. Bone Miner. Res.* 1990, 5:1231-1235
62. Walsh J.P., Ward L.C., Stewart G.O., et al. A randomized clinical trial comparing oral alendronate and intravenous pamidronate for the treatment of Paget disease of bone, *Bone* 2004, 34:747-754
63. Gutteridge D.H., Ward L.C., Stewart G.O., et al. Paget's disease: acquired resistance to one aminobisphosphonate with retained response to another, *J. Bone Miner. Res.* 1999, 14:79-84
64. Joshua F., Epstein M., Major G. Bisphosphonate Resistance in Paget's disease of Bone, *Arthritis. Rheum.* 2003, 48:2321-2323
65. Merlotti D., Gennari L., Martini G., et al. Comparison of different intravenous bisphosphonate regimens for Paget's disease of bone, *J. Bone Miner. Res.* 2007, 22:1510-1517
66. Filipponi P., Cristallini S., Policani G., et al. Paget disease of bone: benefits of neridronate as a first treatment and in cases of relapse after clodronate, *Bone* 1998, 23:543-548
67. Adami S., Bevilacqua M., Brogгинi M., et al. Short-term intravenous therapy with Neridronate in Paget's disease, *Clin. Exp. Rheumatol.* 2002, 20:55-58
68. Merlotti D., Rendina D., Gennari L., et al. Comparison of intravenous and intramuscular neridronate regimens for the treatment of Paget disease of bone, *J. Bone Miner. Res.* 2011, 26:512-518
69. Arden-Cordone M., Siris E.S., Lyles K.W., et al. Antiresorptive effect of a single infusion of microgram quantities of zoledronate in Paget disease of bone, *Calcif. Tissue Int.* 1997, 60:415-418
70. Buckler H., Fraser W., Hosking D., et al. Single infusion of zoledronate in Paget disease of bone: a placebo-controlled, dose-ranging study, *Bone* 1999, 24:815-855
71. Green J.R., Rogers M.J. Pharmacologic profile of zoledronic acid: A highly potent inhibitor of bone resorption, *Drug Dev. Res.* 2002, 55:210-224
72. Reid I.R., Miller P., Lyles K., et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget disease, *N. Engl. J. Med.* 2005, 353:898-908
73. Hosking D., Lyles K., Brown J.P., et al. Long-term control of bone turnover in Paget disease with zoledronic acid and risedronate. *J. Bone Miner. Res.* 2007, 22:142-148
74. Reid I.R., Lyles K., Su G. et al. A single infusion of zoledronic acid produces sustained remission in Paget disease: data to 6.5 years, *J. Bone Miner. Res.* 2011, 26:2261-2270
75. Merlotti D., Gennari L., Gianfrancesco F., et al. Long term effects of Intravenous bisphosphonates in Paget's disease of bone and interaction with SQSTM1 mutation, *J. Bone Miner. Res.* 2009, 24(S1):S10(1031)

MRI assessment of vertebral fractures identified by conventional radiography in osteoporotic patients

Daniele Diacinti, Renato Argirò, Beatrice Sacconi, Angelo Iannarelli, Carlo Catalano

Dept of Radiological Sciences, University "Sapienza" Rome, Italy

Riassunto. Scopo del presente lavoro è valutare l'utilità della RM 3T rispetto alla Radiologia convenzionale nella identificazione delle fratture vertebrali (VF) da osteoporosi. Materiale e metodi Tra 152 pazienti con osteoporosi (età 46-79 aa) sottoposti ad esame Rx del rachide dorsale e lombare, in 50 (46 F e 4 M) è stata diagnosticata almeno una frattura vertebrale ed è stata eseguita la RM 3T (GE Discovery MR750) con acquisizione sul piano sagittale del rachide da T4 a L4 sequenze T1, T2 e T2-FAT SAT pesate. Le immagini Rx sono state valutate da un radiologo esperto dello scheletro (A) mentre le immagini RM sono state valutate in cieco (indipendentemente) da tre radiologi (A, B, e C), diagnosticando la frattura vertebrale in base alla riduzione dell'altezza vertebrale del 20% secondo il metodo semiquantitativo di Genant (1). Risultati Tra le 650 vertebre esaminate, l'esame Rx ha identificato 130 (20%) fratture vertebrali (75 a cuneo, 45 biconcave e 10 crush). All'esame RM sono risultate 145 (22.3%) fratture vertebrali secondo il radiologo A (73 a cuneo, 62 biconcave and 10 crush), 148 (22.7%) secondo il radiologo B (75 a cuneo, 63 biconcave and 10 crush) e 147 (22.6%) dal radiologo C (74 a cuneo, 63 biconcave and 10 crush). Tra le due tecniche, Rx e RM è risultata una debole concordanza con inferiore accuratezza diagnostica dell'Rx rispetto alla RM (k-score = 0.572; sensitivity 88%, specificity 100%, PPV 100%, NPV: 0.97%). Conclusioni La RM ha identificato un maggior numero di fratture vertebrali rispetto all'RX in particolare le fratture biconcave, la maggior parte delle quali localizzate a livello del tratto T4-T6, che usualmente è mal valutabile all'esame Rx convenzionale. Quindi, considerando che la presenza di una frattura vertebrale anche di grado lieve aumenta il rischio di ulteriori fratture vertebrali, suggeriamo l'uso della RM oltre l'esame Rx in pazienti ad alto rischio per fratture vertebrali.

Parole chiave: risonanza magnetica, fratture vertebrali, osteoporosi

Abstract. The objective was to evaluate the accuracy of conventional radiography in the detection of vertebral fractures in osteoporotic patients in comparison with MRI. Materials and Methods: in 50/152 women with severe osteoporosis (age range 46-79 yrs, mean age 65) were identified vertebral fractures by an expert skeletal radiologist (A) using a semiquantitative (SQ) assessment of conventional radiography were examined by MR at 3T, acquiring spine images from T4 to L5 by T1 TSE, T2 TSE, T2 STIR and DWI sequences in a sagittal and coronal planes. MRI was independently evaluated by two radiologists with two year of experience in skeletal imaging and by the radiologist A. Results: among 650 vertebrae examined, Rx exam detected 130 (20%) vertebral fractures (75 wedge, 45 biconcave and 10 crush). MRI identified 145 (22.3%) vertebral fractures by expert radiologist A (73 wedge, 62 biconcave and 10 crush), 148 (22.7%) by radiologist B (75 wedge, 62 biconcave and 10 crush) and 147 (22.6%) by radiologist C (74 wedge, 63 biconcave and 10 crush). There was a fair agreement between the two techniques and lower diagnostic performance of Rx compared to MRI (k-score = 0.572; sensitivity 88%, specificity 100%, PPV 100%, NPV: 0.97%). Inter-observer agreement among the three radiologists were good (A vs B; k=0.82; A vs C k=0.88; B vs C k=0.91). Conclusions: MRI identified more vertebral fractures respect to conventional radiography in particular biconcave type. Because the presence of a mild vertebral fracture increases 5-fold risk of further vertebral fractures, we suggest supplementary use of MRI in patients at high risk of vertebral fractures.

Parole chiave: MRI assessment, vertebral fractures, osteoporosis

INTRODUCTION

Vertebral fractures are the most common osteoporosis-related fractures^[1,2], but many of these remain unrecognized by clinicians and, therefore undiagnosed^[3,4], as they are often

asymptomatic and they occur in the absence of specific trauma. The identification of vertebral fractures has a high predictive value and it is important for the management of osteoporotic patients, because even with a mild vertebral

fracture patients have approximately 5- fold increased risk of further vertebral fractures and 3-fold increased risk of hip fracture^[5-7]. Multiple vertebral fractures are associated with an increased mortality rate^[8] and reduced quality of life^[9].

The visual semiquantitative assessment (SQ) of conventional radiographs described by Genant et al^[10] is one of the most widely used methods to assess vertebral fracture, since it achieves a high accuracy for diagnosing vertebral fractures by an expert reader, allowing also to distinguish between true vertebral fractures and vertebral deformities^[11]. Because of the high radiation effective dose (about 600 μ Sv), lateral radiographs of the thoracic and lumbar spine are used only in patients with back pain, so that most vertebral fractures, which are asymptomatic, are often undiagnosed in clinical practice^[12]. A vertebral fracture is always as vertebral deformity (wedging, biconcavity or crush), but vertebral deformity is not always a vertebral fracture. It may sometimes be difficult, especially in mild deformities, to discriminate only by radiographs between true vertebral fracture and mild wedge like deformities in the midthoracic region and bowed endplates in the lumbar region due to normal variation in height, developmental abnormalities, degenerative changes, Scheuermann's disease and large Schmorl's nodes, the so-called "short vertebral height" (SVH)^[13]. The conventional radiography that is commonly used in clinical practice as a reference standard has some well-known limitations due to the X-ray cone beam, which causes geometric distortion of vertebrae located at the extremities of the scans (parallax effect). Furthermore in the radiographs performed in lateral decubitus the vertebrae of upper thoracic level (T1-T5) are not always valuable for overlapping of ribs and soft structures. Finally in cases of moderate-severe scoliosis vertebrae close to the rotation fulcra could have a biconcavity appearance^[14].

These technical limits of conventional radiography can cause an overestimation or an underestimation in terms of grade or presence of fractures. MR could be used in the detection of osteoporotic vertebral fractures. It can directly acquire images in any plane de novo and has the potential to obtain information from vertebral morphology and vertebral bone alteration not readily available with other imaging techniques. Since its first clinical bone applications in 1977 improvements in coil technology, pulse sequencing, analytical

techniques, and gantry hardware have advanced the usefulness of MRI in all aspects of bone imaging, including osteoporosis research. For example, medullary canal signal-to-noise ratio is up to 16 times better with 3.0-T magnetic resonance than with 1.5-T MR^[15]. Furthermore the use of fat suppressed sequences, especially T2-weighted, allows the detection of intraspongiosus edema and can be a alarm for some morphology changes, as a fracture^[16].

The purpose of our study is to evaluate diagnostic accuracy of magnetic resonance imaging (MRI), compared to conventional radiography, in differentiating vertebral fractures by non-fractures vertebral deformities, and to analyze physical, technical and pathological factors that could cause an underestimation or overestimation of radiological picture in both exams.

MATERIALS AND METHODS

In this prospective study 152 osteoporotic and osteopenic patients were enrolled.

All patients present a BMD L1-L4 value (inferior to - 1.0 SD) with a mean value of -2.6 (range -1.1 - -4.5).

All patients underwent first to a dorsal and lumbar conventional radiographs; X-ray protocol consists in an antero-posterior and a lateral-lateral projections for lumbar and dorsal spine. Conventional radiology identified 50 asymptomatic patients with at least a vertebral fracture who subsequently underwent to MR. Mean age was 60 years old (range 40-85; 46F, 4M). MR imaging protocol was obtained by a 3-T MRI unit (GE Discovery MR 750) and based on T1-weighted sequences, T2 weighted sequences, and T2 -weighted fat suppressed sequences, oriented by the columnar axis in a sagittal plane. T2 weighted sequences on axial plane were acquired just in case of disc pathology or neural compression. Mean time for a MRI study was 10 minutes (range 8-13 minutes) just for sagittal images.

X-rays images were evaluated by an expert radiologist (A) and MRI images were analyzed by three blinded readers (A, B, C). All vertebral fractures were assessed according to Genant's SQ method.

Vertebrae from T4 to L4 are graded by visual inspection as normal (grade 0), mild but "definite" fracture (grade 1 with approximately 20%-25% reduction in anterior, middle, and/or posterior height), moderate fracture (grade 2 with approximately 25%-40% reduction in any height), and severe fracture (grade 3 with approximately 40%).

RESULTS

Among 650 vertebrae examined, conventional radiography detected 130 (20%) vertebral fractures (75 wedge, 45 biconcave and 10 crush). MRI identified 145 (22.3%) vertebral fractures by expert radiologist A (73 wedge, 62 biconcave and 10 crush), 148 (22.7%) by radiologist B (75 wedge, 63 biconcave and 10 crush) and 147 (22.6%) by radiologist C (74 wedge, 63 biconcave and 10 crush).

There was a fair agreement between the two techniques and lower diagnostic performance of conventional radiography compared to MRI (k-score = 0.572; sensitivity 88%, specificity 100%, PPV 100%, NPV: 0.97%). Inter-observer agreement among the three radiologists was good (A vs B; k=0.82; A vs C k=0.88; B vs C k=0.91).

CONCLUSION

MRI identified more vertebral fractures if compared to conventional radiography in particular biconcave type, most of them localized at the upper thoracic level (from T4 to T6), that was sometimes unreadable by conventional radiography. Others undetected vertebral fractures by conventional radiography were recognized at the lower lumbar and lower thoracic spine. In fact the conventional radiography commonly used in clinical practice as a reference standard, has some well-known limitations due to the X-ray cone beam, which causes geometric distortion of vertebrae located at the extremities of the scans (parallax effect).

Furthermore, in the radiographs performed in lateral position, the vertebrae of upper thoracic level (T1-T5) are not always valuable for overlapping of ribs and soft structures. Finally, in cases of moderate-severe scoliosis, vertebrae close to the rotation fulcra could have a biconcavity appearance. These technical limits of conventional radiography can cause an overestimation or an underestimation in terms of grade or presence of fractures. The concept of misdiagnose of a vertebral fracture gets more importance, if we consider that the presence of at least a single fracture increases 5-fold risk of further vertebral fractures, resulting in a increased mobility and mortality. Therefore, if the conventional radiography undiagnosed vertebral fractures in osteoporotic patients, MRI could be a valid supplementary method in the detection of vertebral fractures visualizing more precisely the entire spine. It can directly acquire images in any plane de novo and has the potential to obtain informations about vertebral

morphology and vertebral bone alteration, not readily available with conventional radiography. Since its first clinical bone applications in 1977 improvements in coil technology, pulse sequencing, analytical techniques, and gantry hardware have advanced the usefulness of MRI in all aspects of bone imaging, including osteoporosis research. Furthermore the higher SNR, obtained with a 3-T MRI unit, can be used to either increase spatial resolution or decrease acquisition time; the possibility of time-reduction, without significant image quality loss, represents an important advantage in case of old or noncompliant patients. The use of fat suppressed sequences, especially T2-weighted, allows the detection of intraspongiosus edema that can be an early sign of some future morphology changes, as a fracture, or represents the bone reaction to an acute stress. Moreover intraspongiosus edema, in case of vertebral fractures, can suggest their recent onset.

In conclusion, considering these preliminary data, we suggest complementary use of MRI in patients at high risk of osteoporotic vertebral fractures with negative conventional radiography to avoid the vertebral fracture domino effect.

REFERENCES

1. Cummings SR, Melton LJ (2002) Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 359:1761-1767
2. Cauley JA, Palermo L, Vogt M, Ensrud KE, Ewing S, Hochberg M, Nevitt MC, Black DM (2008) Prevalent vertebral fractures in black women and white women. *J Bone Miner Res* 23:1458-1467
3. Delmas PD, van de Langerijt L, Watts NB, Eastell R, Genant H, Grauer A, Cahall DL (2005) Underdiagnosis of vertebral fractures is a worldwide problem: the IMPACT study. *J Bone Miner Res* 20:557-563
4. Kim N, Rowe BH, Raymond G, Jen H, Colman I, Jackson SA, Siminoski KG, Cahal AM, Folk D, Majumdar SR (2004) Underreporting of vertebral fractures on routine chest radiography. *AJR Am J Roentgenol* 182:297-300
5. Lindsay R, Pack S, Li Z (2005) Longitudinal progression of fracture prevalence through a population of postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 16:306-312
6. Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Girard M (2007) Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int* 18:1617-1624
7. Cauley JA, Hochberg MC, Lui LY, Palermo L, Ensrud KE, Hillier TA, Nevitt MC, Cummings SR (2007) Long-term risk of incident vertebral fractures. *JAMA* 298:2761-2767
8. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Pettersson C, De Laet C, Jonsson B (2004) Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 15:38-42
9. Romagnoli E, Carnevale V, Nofroni I, D'Erasmo E, Paglia F, De Geronimo S, Pepe J, Raejntroph N, Maranghi M,

- Minisola S (2004) Quality of life in ambulatory postmenopausal women: the impact of reduced bone mineral density and subclinical vertebral fractures. *Osteoporos Int* 15:975-980
10. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC (1993) Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 8:1137-1148
 11. Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D, Cummings SR (1996) Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 11:984-996
 12. Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, May S, Walker M, Kirkwood JR (2000) Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int* 11:577-582
 13. Ferrar L, Jiang G, Armbrrecht G, Reid DM, Roux C, Gluer CC, Felsenberg D, Eastell R (2007) Is short vertebral height always an osteoporotic fracture? The Osteoporosis and Ultrasound Study (OPUS). *Bone* 41:5-12
 14. Lane NE, Nevitt MC, Genant HK, Hochberg MC (1993) Reliability of new indices of radiographic osteoarthritis of the hand and hip and lumbar disc degeneration. *J Rheumatol* 20:1911-1918
 15. Baur A, Stabler A, Arbogast S, Duerr HR, Bartl R, Reiser M. Acute osteoporotic and neoplastic vertebral compression fractures: fluid sign at MR imaging. *Radiology* 2002;225:730-5
 16. Biffar A, Schmidt GP, Sourbron S, D'Anastasi M, Dietrich O, Notohamiprodjo M, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Quantitative analysis of vertebral bone marrow perfusion using dynamic contrast-enhanced MRI: initial results in osteoporotic patients with acute vertebral fracture. *J Magn Reson Imaging*. 2011 Mar;33(3):676-83. doi: 10.1002/jmri.22497.

Sessione Reumatologia

Atti del Congresso

“Rheumatology in the Elderly”





L'invecchiamento della popolazione fa sì che gli anziani siano una quota sempre più considerevole.

Le patologie reumatiche dell'anziano costituiscono un capitolo vasto, che possiamo schematizzare e suddividere in quattro gruppi principali:

- affezioni ad esordio quasi esclusivo dell'età senile (polimialgia reumatica, arterite temporale di Horton, condrocalcinosi);
- affezioni che nell'esprimersi correlano con l'età (artrosi, osteoporosi);
- patologie che si manifestano nell'anziano con caratteristiche peculiari, parzialmente distinte da quelle reperibili nell'adulto, quali il lupus eritematoso sistemico (LES) e l'artrite reumatoide (AR) ad esordio tardivo;
- patologie reumatologiche che insorgono a qualsiasi età protraendosi in età senile.

Quanto sopra rende ragione di alcune difficoltà che si incontrano nell'iter diagnostico-terapeutico del paziente anziano: da un canto, infatti, è necessario tener presente patologie che non si osservano in altre fasce di età e, dall'altro, patologie condivise anche dal resto della popolazione si possono presentare con un quadro clinico sensibilmente diverso da quello "classico". La diagnostica differenziale riconosce inoltre un ulteriore motivo di difficoltà nella associazione, tutt'altro che infrequente, di patologie plurime dell'anziano, cosa che ovviamente contribuisce a rendere arduo il riconoscimento precoce di nuove condizioni morbose. Se a quanto esposto si aggiunge il fisiologico "declino" di funzioni biologiche caratteristico dell'età senile, apparirà giustificato il considerare la popolazione anziana affetta da patologie reumatiche come una popolazione "sui generis" che analogamente a quella pediatrica, necessita di un approccio diagnostico-terapeutico mirato.

Lo scopo di questo convegno è quello di stimolare la sensibilità alla reumatologia geriatrica; abbiamo scelto alcuni argomenti di frequente riscontro nella pratica clinica.

Nella prima sessione si tratterà il tema osteoporosi, oltre all'aspetto diagnostico clinico strumentale è l'occasione per la presentazione dei dati preliminari di un ambizioso progetto di ricerca osservazionale su 300 donne "monitorate dal punto di vista clinico e strumentale ogni anno fino a cinque anni" che il gruppo di ricerca dell'INRCA sta portando avanti da circa tre anni. Lo Studio FiORDiLOTO ha come endpoint primario la validazione di un nuovo strumento diagnostico altamente predittivo di fratture da osteoporosi; infatti a fronte di nuovi farmaci di sicura efficacia ma altamente costosi non abbiamo ancora criteri clinici e strumentali altamente sensibili per mettere in trattamento i pazienti ad alto rischio in prevenzione primaria.

Nella seconda sessione tratteremo il tema delle artriti croniche con una disamina introduttiva dell'apparato neuromuscoloscheletrico nella sua fisiopatologia del soggetto anziano, si entra nel merito dell'espressività dell'artrite reumatoide ad esordio senile con le sue caratteristiche cliniche, a seguire l'uso dei farmaci convenzionali "antinfiammatori non steroidei e steroidei" e biotecnologici in soggetti over 65.

Nell'ultima sessione del Convegno si parlerà di vitamina D non solo ad esclusivo uso terapeutico dell'osteoporosi ma di un ormone con target sistemici su vari organi e apparati. Si dipanerà su un'artrite da microcristalli con alta incidenza sulla popolazione anziana come la condrocalcinosi; patologia da microcristalli con espressività clinica multifforme "la grande mimatrice" le più frequenti "pseudogotta - pseudoartrosica - pseudo reumatoide".

Non potevamo non parlare di artrosi, malattia con la più alta prevalenza nell'anziano; la viscosupplementazione delle grandi e piccole articolazioni è pratica sempre più usata negli ultimi anni, anche grazie al diffondersi della pratica infiltrativa con Eco guida.

Doverosi sono i ringraziamenti alle Direzioni Generale e Scientifica dell'IRCCS-INRCA per il patrocinio e il fattivo supporto accordato al Convegno.

Pietro Scendon

UOC di Medicina Riabilitativa - Servizio di Reumatologia INRCA - IRCCS, Fermo



Valutazione clinica e ruolo degli esami di laboratorio

Roberta Galeazzi¹, Pietro Scendoni²

¹UOC Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche e Molecolari IRCCS INRCA POR Ancona; ²Laboratorio di Ricerca Osteoporosi e Reumatologia IRCCS INRCA POR Fermo

Riassunto. Il paziente con sospetto diagnostico di osteoporosi deve essere attentamente valutato, mediante una accurata anamnesi, l'esame obiettivo ed una valutazione biochimica. Attraverso l'anamnesi vanno ricercati quei fattori causali che possono aver contribuito ad alterazioni qualitative della macro e micro-architettura che si accompagnano ad un aumento del rischio di frattura. Il numero delle indagini di laboratorio utilizzabili nel settore delle malattie metaboliche ossee e la loro richiesta sono significativamente cresciute negli ultimi anni, rendendo necessario che il loro impiego sia oculato e che l'interpretazione dei dati sia corretta in un percorso diagnostico razionale ed efficiente in termini di costi. E' importante richiedere inizialmente pochi esami di laboratorio per escludere la possibile coesistenza di altre malattie dello scheletro. Esami di approfondimento dovranno essere richiesti sulla base dei risultati ottenuti o in situazioni cliniche particolari. I marcatori metabolici della matrice proteica dell'osso esprimono l'attività degli osteoblasti e osteoclasti, fornendo una visione dinamica del processo di rimodellamento: sono enzimi, frammenti del collagene o componenti non collagenici della matrice intercellulare. Nonostante correlino con il rischio di frattura, il loro impiego clinico più diffuso si riconduce al monitoraggio durante la terapia, utilizzando la fosfatasi alcalina ossea e il PINP per l'osteof ormazione, il CTX per il riassorbimento.

Parole chiave: osteoporosis, markers biochimici, vitamina D, (DXA) dual energy X-ray absorptiometry, densità minerale ossea

Abstract. The patient with suspected diagnosis of osteoporosis should be carefully evaluated by a medical history, physical examination and a biochemical evaluation. Through the medical history they must be sought those causal factors that may have contributed to qualitative changes of the macro and micro-architecture that are accompanied by an increased risk of fracture. The number of laboratory tests used in the field of metabolic bone diseases and their demand have significantly increased in recent years, making it necessary that their use is judicious and that the interpretation of the data is correct in a diagnostic rational and efficient of costs. It is important to take initially few laboratory tests to rule out the possible coexistence of other diseases of the skeleton. Additional investigations will be required on the basis of the results obtained or special clinical situations. The metabolic markers of bone protein matrix express the activity of osteoblasts and osteoclasts, providing a dynamic view of the remodeling process: are enzymes, fragments of collagen or collagenous components of the intercellular matrix. Despite correlate with the risk of fracture, their widespread clinical use comes down to monitoring during therapy, using the bone alkaline phosphatase and P1NP for bone formation, the CTX for resorption.

Keywords: osteoporosis, biochemical markers, vitamin D, dual energy X-ray absorptiometry (DXA), bone mineral density

INTRODUZIONE

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da riduzione e alterazioni qualitative della massa ossea che si accompagnano ad aumento del rischio di frattura. Sono considerate osteoporosi primitive le forme post-menopausali e senili. Le osteoporosi secondarie sono quelle determinate da un ampio numero di patologie e l'uso prolungato di farmaci (cortisonici,

anticoagulanti, anticonvulsivanti, etc.).

Le manifestazioni cliniche dell'osteoporosi si palesano solo con la presenza di fratture (polso, vertebrali e femorali le più frequenti); partendo da questo assunto si comprende l'appellativo di malattia silenziosa che intraprende il suo percorso fin dall'età pediatrica per manifestarsi in età geriatrica. In età pediatrica infatti ci sono i presupposti affinché oltre alla predisposizione genetica il rimodellamento

osseo porti ad un marcato bilancio positivo con prevalenza della fase anabolica per raggiungere il picco di massa ossea all'età di 30 anni. Dai 30 ai 50 anni la massa ossea in condizioni normali rimane pressoché stazionaria dopodiché in età post-menopausale nella donna e lentamente anche nell'uomo il bilancio del metabolismo osseo è sbilanciato nella fase catabolica.

Abitudini di igiene comportamentale e alimentare possono influenzare fino al 30% del picco di massa ossea. In termini pratici una buona attività fisica stimola l'accrescimento prima e mantiene anche in tarda età un buon trofismo dell'osso. Un accenno merita il connubio che è stato dimostrato tra osteoporosi e sarcopenia; l'effetto piezoelettrico della trazione muscolare sull'osso è stimolo all'osteogenesi mentre un decondizionamento come la mancanza di gravità o un allettamento oltre i 30 giorni riduce del 30% la massa ossea da un repentino aumentato catabolismo.

Un cenno meritano le osteoporosi secondarie a trattamenti prolungati con farmaci (antiepilettici, cortisonici, cumarolici, tiroxina, etc.) ma anche malattie croniche come l'artrite reumatoide, il diabete, ipogonadismo, sindrome di Cushing, etc. La valutazione clinica affinata ed uno screening laboratoristico accurato e mirato può rendere certa una diagnosi di osteoporosi secondaria. Il gold standard per la diagnosi di osteoporosi è la densitometria ossea DEXA eseguita al rachide prima dei 65 anni e al femore non dominante dopo i 65 anni. La Bone Mineral Density (BMD) è da solo anche predittore del rischio fratture. Kanis nel 2007 da uno studio su una corte di 50.000 pazienti ribadiva che la sola BMD non era sufficiente a predire il rischio fratturativo sul singolo paziente e introduceva la valutazione sistematica dei fattori di rischio per frattura nella pratica clinica: sesso, razza caucasica, BMD, comorbidità, menopausa precoce, amenorrea, ipogonadismo nell'uomo, immobilizzazione prolungata, ridotto apporto di calcio, deficienza di vitamina D. Kanis introduceva delle variabili indipendenti dalla BMD per fratture ossee da fragilità: elevato turnover osseo, ridotta acuità visiva, anamnesi familiare positiva per fratture da fragilità, ridotto peso corporeo, abitudine tabagica, consumo di alcolici, utilizzo prolungato di farmaci steroidei, propensione alle cadute^[1].

Da quanto esposto ne scaturisce la necessità di un approccio sistematico per la valutazione del rischio fratture ossee da fragilità non basato solamente sull'intuito clinico.

La Società Italiana dell'Osteoporosi del Metabolismo Minerale e delle malattie dello

Scheletro (SIOMMMS) raccomanda l'utilizzo per la predizione del rischio fratturativi a 10 anni dei pazienti con osteoporosi dell'algoritmo DeFRA. L'algoritmo DeFRA trasforma il rischio relativo di una popolazione a rischio a rischio assoluto del singolo individuo a 10 anni. Anche l'algoritmo DeFRA presenta alcuni limiti; per es. non è applicabile in pazienti cortisonati o con fratture da fragilità in atto, inoltre l'arco temporale di 10 anni è ancora lontano dall'obiettivo di intercettare pazienti con alto rischio meritevoli di terapia di sicura efficacia in prevenzione primaria ma molto costosi.

L'affanno che la comunità scientifica mette nella stima del rischio fratture da fragilità ossea consiste nel fatto che a fronte dell'uscita in commercio di farmaci altamente efficaci sulla riduzione del fase catabolica dell'osso (Denosumab) sia di farmaci anabolici (Teriparatide) la stima del rischio sul singolo paziente, da parte del medico, non è altrettanto sensibile e specifico per trovare il farmaco giusto al paziente giusto. Lo scopo del trattamento è quello di ridurre il rischio frattura, particolarmente negli individui a maggior rischio. Ciò implica la stima del rischio ponendo particolare attenzione ai soggetti con rischio elevato da giustificare il trattamento.

E' da rimarcare comunque che gli algoritmi hanno apportato alla clinica una indubbia utilità pratica razionalizzando il percorso dalla diagnosi alla terapia dell'osteoporosi che contempla in successione: accettazione della terapia da parte del paziente, stima del rischio da parte del medico, indicazione al trattamento farmacologico e non (igiene alimentare e comportamentale), sostenibilità della terapia da parte delle autorità regolatorie al rimborso dei farmaci. Gli algoritmi quindi sono strumenti importanti per migliorare la conoscenza e il trattamento sempre più razionale delle osteoporosi, tuttavia, considerando i limiti, il giudizio clinico sul singolo paziente conserva ancora immutata la sua importanza. Una idonea valutazione ematochimica è comunque fortemente raccomandata nei pazienti con forme di osteoporosi o anche di osteopenia molto superiori a quanto atteso per l'età. Il laboratorio è da considerarsi un utile complemento nella diagnostica dell'osteoporosi in quanto può consentire una diagnosi differenziale con altre malattie che possono determinare un quadro clinico o densitometrico simile all'osteoporosi e può individuare possibili fattori causali, consentendo una diagnosi di osteoporosi secondaria e quindi, dove possibile, un trattamento etiologico.

RUOLO DELLA DIAGNOSTICA DI LABORATORIO: ESAMI DI ROUTINE DI I° E II° LIVELLO

Gli esami laboratoristici di routine consigliati nell'inquadramento clinico dell'osteoporosi vengono distinti in due livelli e pertanto richiesti sulla base di un algoritmo diagnostico che implica una rivalutazione clinica del paziente dopo gli esami di I° livello. Questi ultimi comprendono: emocromo completo, VES, elettroforesi siero proteica, calcemia, fosforemia, creatininemia, calciuria 24h. La normalità dei semplici esami bioumorali di I° livello esclude nel 90% dei casi altre malattie o forme di osteoporosi secondarie. Se la storia clinica, l'esame obiettivo ed eventuali alterazioni degli esami biochimici iniziali suggeriscono altre cause di riduzione della massa ossea, è consigliabile l'esecuzione di esami di II° livello, più costosi e mirati, in rapporto al sospetto clinico. Gli esami laboratoristici di II° livello comprendono: TSH, paratormone sierico, 25-OH-vitamina D sierica, cortisolemia 24 ore, testosterone libero nei maschi, immunofissazione sierica e/o urinaria, calcio ionizzato, anticorpi anti-transglutaminasi, esami specifici per patologie associate su sospetto clinico (es. ferritina, fattore reumatoide, etc.)^[2].

MARCATORI DI FORMAZIONE OSSEA

I marcatori biochimici di rimodellamento osseo possono essere classificati in base al processo di cui sono il prodotto in marcatori di formazione ossea, prodotti dall'attività degli osteoblasti, e marcatori di riassorbimento, prodotti dall'attività degli osteoclasti^[3]. Tra i Marcatori di neoformazione vanno ricordati:

- Fosfatasi alcalina ossea (ALP): marcatore, prodotto dagli osteoblasti, che aumenta nei disordini primitivamente associati ad aumentata velocità di formazione ossea quali il Morbo di Paget, l'iperparatiroidismo, l'osteomalacia, il rachitismo, il carcinoma metastatico a livello osseo. Aumenti minori si osservano nell'osteoporosi, l'ipertiroidismo, l'insufficienza renale cronica. I dosaggi immunologici della ALP ossea sono stati approvati dalla FDA per il monitoraggio dell'efficacia dei bifosfonati nel Morbo di Paget^[4].
- Osteocalcina: prodotta dagli osteoblasti aumenta nelle patologie caratterizzate da elevato turnover osseo come l'iperparatiroidismo primitivo e secondario, l'ipertiroidismo, l'acromegalia. Il Morbo di Paget rappresenta un'eccezione in quanto l'ALP è un predittore migliore della gravità

della malattia rispetto all'osteocalcina. Diminuisce nel mieloma multiplo, nei pazienti trattati con glucocorticoidi, nelle metastasi ossee^[5].

- Peptidi di estensione del procollagene 1: tali marcatori, da sintesi del collagene, sono solo debolmente correlati alla formazione ossea nell'osteoporosi^[5,6]. Esiste un peptide amino-terminale del Procollagene di tipo I (PINP) ed un peptide carbossi-terminale del Procollagene di tipo I (PICP). Entrambi i peptidi sono rilasciati in circolo in concentrazione equimolari durante la sintesi del collagene e possono essere considerati marcatori biochimici di formazione ossea. Sono entrambi catabolizzati a livello epatico ma il PICP viene eliminato dai recettori epatici per il mannosio, che sono modulati nella loro azione da fattori ormonali e fattori di crescita, mentre i recettori epatici scavenger deputati al catabolismo del PINP non risentono di fattori esterni. Per tale motivo il PINP riflette più accuratamente la formazione ossea.

MARCATORI DI RIASSORBIMENTO OSSEO

Tra i marcatori di riassorbimento vanno ricordati:

- Telo peptide N-terminale del collagene (NTX): il suo dosaggio immunologico è indicato per il controllo della terapia ormonale anti-riassorbitiva nella post-menopausa, della terapia anti-riassorbitiva dell'osteoporosi e nel Morbo di Paget. Non ancora completamente chiarito il significato predittivo del rischio di frattura nell'osteoporosi^[7].
- Telo peptide C-terminale del collagene (CTX): elevati valori di tale marcatore sembrano associarsi ad un aumentato rischio di fratture dell'anca su base osteoporotica^[8].
- Cross-link del piridinolinio (piridinolina, desossipiridinolina): tali marcatori risultano elevati nell'osteoporosi così come in altre patologie osteo-metaboliche. L'entità dell'escrezione urinaria può essere un indice della severità dell'osteoporosi. I cross-link correlano negativamente con la densità ossea dell'anca, della colonna vertebrale, dell'avambraccio. Nelle donne osteoporotiche in postmenopausa tali markers possono predire il rischio elevato di frattura. Ulteriore utilità è rappresentata dalla valutazione dell'efficacia della terapia anti-riassorbitiva nell'osteoporosi^[9].
- La fosfatasi acida è costituita da un gruppo di enzimi che idrolizzano gli esteri fosforici in ambiente acido. La ACP è un enzima

ubiquitario e, nelle cellule, è localizzato prevalentemente nei lisosomi. Con l'impiego di L-(+)-tartrato è stata rilevata nel siero di soggetti sani la presenza di una frazione "tartrato-sensibile" e di una frazione "tartrato-resistente" (TRACP). La prima proviene dalla prostata, dai lisosomi di vari tessuti e dalle piastrine, la frazione "tartrato-resistente" proviene dagli osteoclasti, dalle cellule di Kupffer del fegato, dai macrofagi degli alveoli polmonari e della milza e dagli eritrociti. Tramite elettroforesi su gel di poliacrilamide è possibile identificare cinque bande isoenzimatiche. La banda in posizione 5 è prevalentemente rappresentata dall'enzima prodotto dagli osteoclasti. La frazione 5 è a sua volta composta da una isoforma il cui pH ottimale di attività è 5, designata come TRACP 5a, e da una isoforma a pH ottimale 5.8, designata TRACP 5b. Studi sulla composizione biochimica della proteina 5a hanno dimostrato che questa contiene residui di acido sialico assenti nella forma 5b. Le caratteristiche chimico fisiche della TRACP purificata dagli osteoclasti corrispondono alle caratteristiche descritte per la isoforma 5b, che quindi rappresenta in modo specifico l'enzima prodotto durante la fase di riassorbimento osseo^[10].

GENETICA DELL'OSTEOPOROSI

I fattori genetici giocano un ruolo importante nella patogenesi dell'osteoporosi e sono rappresentati dal pool di geni che regolano l'espressione dei caratteri legati allo sviluppo della patologia (massa e microarchitettura ossea). La caratterizzazione dei marcatori genetici legati all'ereditarietà di una bassa densità minerale ossea potrebbe permettere di identificare precocemente gli individui suscettibili a sviluppare osteoporosi. In questo modo si potrebbe attivare una prevenzione mirata con terapie specifiche e modifiche allo stile di vita, tali da ridurre al massimo il rischio ambientale negli individui geneticamente predisposti a sviluppare la malattia.

Dal 1995 ad oggi sono stati iniziati diversi studi atti ad identificare e caratterizzare polimorfismi (SNPs) in diversi geni correlati al metabolismo osseo: tali analisi hanno lo scopo di evidenziare correlazioni tra la presenza di una determinata variante allelica e una situazione di ridotta densità di massa ossea. Diversi polimorfismi sono stati sino ad ora identificati ed analizzati: all'interno dei geni che codificano per il recettore della vitamina D (VDR), Collagene IA1 (COLIA1), recettore della calcitonina (CTR),

recettore degli estrogeni (ESR), per la osteoprotegerina (OPG) coinvolta nella regolazione del riassorbimento osseo (TNFRSF11B) e per LERP5 il cui prodotto interviene nel processo di osteosintesi. I risultati ottenuti da questi studi permettono di affermare che l'osteoporosi è una malattia poligenica, quindi una determinazione più certa della predisposizione alla malattia richiede l'analisi dei diversi polimorfismi. Sicuramente l'individuazione di questi SNPs, e il loro futuro utilizzo, permetterà non solo di capire quale sia il contributo ambientale e la sua interazione con i fattori genetici ma soprattutto permetterà di arricchire il quadro dei "markers" ambientali e genetici al fine di individuare le persone più esposte al rischio di fratture osteoporotiche e di osteoporosi molto prima che siano in età a rischio frattura, così da attuare, per tempo, misure preventive^[11].

UTILIZZO CLINICO E LIMITI DEI MARCATORI DI RIMODELLAMENTO OSSEO

In soggetti adulti l'aumento dei markers del turnover scheletrico al di sopra dei valori di normalità suggerisce una accelerata perdita di massa ossea o l'esistenza di altre patologie scheletriche primitive o secondarie. In studi di popolazione, particolarmente nelle donne anziane in post-menopausa, i markers del turnover osseo possono essere di utilità per la stima del rischio di frattura, anche indipendentemente dalla BMD. I markers sono indici complessivi di turnover osseo e possono rivelarsi utili nel monitoraggio della terapia. Vi sono evidenze che indicano l'utilità dell'impiego dei markers di turnover osseo nel verificare la risposta terapeutica e la compliance al trattamento. Il vantaggio dei markers rispetto alla densitometria è la riduzione dei tempi di attesa necessari per verificare, nel singolo individuo, l'efficacia della terapia anti-riassorbitiva o con PTH. I markers ossei sono uno strumento non invasivo per dimostrare variazioni significative della terapia anti-riassorbitiva in forma più precoce rispetto alla densitometria ossea che documenta gli effetti della terapia non prima di due anni. I markers di riassorbimento dimostrano invece variazioni significative in caso di efficacia già da 1 a 3 mesi dall'inizio della terapia, quelli di formazione da 6 a 9 mesi. I tipici utilizzi dei markers (valutazione del rischio di frattura e monitoraggio terapeutico) sono però condizionati dalla loro ampia variabilità di dosaggio e biologica. La variabilità preanalitica viene condizionata dalle condizioni di

preparazione del paziente (postura, esercizio fisico, digiuno, etc.), dalle modalità di raccolta e trattamento del campione biologico (anticoagulanti, acidificanti, etc.), dalle modalità di conservazione del campione biologico (temperatura, esposizione alla luce), dalla presenza di emolisi. La variabilità analitica porta ad una estrema variabilità dei risultati ottenuti da laboratori diversi per lo stesso marcatore rendendo difficile la comparazione dei dati sui singoli pazienti ed impossibile la comparazione dei risultati ottenuti dai molti studi presenti in letteratura sull'utilizzo dei marcatori biochimici nelle diverse patologie ossee. Ulteriore fonte di variabilità dei risultati deriva dalla variabilità biologica rappresentata dalla variabilità di tutti i parametri biologici originata da meccanismi omeostatici che provocano fluttuazioni fisiologiche all'interno di ogni individuo, e tra gli individui. La variabilità biologica è quantificabile ma non può essere ridotta né tantomeno annullata. La conoscenza di quanto questo tipo di variabilità possa influire sul risultato della determinazione di un analita ha molta importanza per l'interpretazione del risultato stesso^[12].

CONCLUSIONI

Un incremento dei markers del turnover scheletrico al di sopra dei valori di normalità (range premenopausale per le donne in carenza estrogenica) suggerisce che la paziente sta perdendo osso in modo significativo. In studi di popolazione, particolarmente nelle donne anziane in postmenopausa, i markers del turnover osseo sembrano essere utili per la stima del rischio di frattura. Ulteriori studi che valutino l'incidenza di fratture sono necessari per confermare l'utilità di questi markers nei singoli pazienti. I markers del metabolismo osseo potrebbero avere un ruolo in futuro nel follow-up dell'osteoporosi. In studi di popolazione, la combinazione di ridotti valori di BMD con elevati livelli dei markers del metabolismo, può fornire un'indicazione superiore rispetto alla singola misura della densitometria ossea o dei markers del turnover da soli. Attualmente, i markers del turnover scheletrico non dovrebbero essere ancora utilizzati per una valutazione clinica routinaria. Ulteriori studi sono infatti necessari per confermare il loro uso nei singoli pazienti. Tuttavia, con il miglioramento delle tecniche di dosaggio e una migliore comprensione della variabilità biologica, è presumibile un loro sempre più ampio utilizzo nella gestione routinaria del paziente osteoporotico divenendo

un'utile aggiunta per la stima del rischio e per il trattamento. Al momento tuttavia i markers del turnover osseo non possono essere utilizzati per una valutazione clinica routinaria ma solo in casi selezionati e in contesti assolutamente più specialistici^[13].

BIBLIOGRAFIA

1. Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007 Aug;18(8):1033-46.
2. Linee Guida per la Diagnosi, Prevenzione e Terapia dell'Osteoporosi della SIOMMMS (Società italiana dell'Osteoporosi del Metabolismo minerale e delle malattie dello Scheletro) 2013.
3. Lee J, Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. *Ann Lab Med.* 2012 Mar;32(2):105-12.
4. Magnusson P, Larsson L, Magnusson M, Davie MW, Sharp CA. Isoforms of bone alkaline phosphatase: characterization and origin in human trabecular and cortical bone. *J Bone Miner Res.* 1999 Nov;14(11):1926-33.
5. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev.* 2005 Nov;26(4):97-122.
6. Eriksen EF, Charles P, Melsen F, Mosekilde L, Risteli L, Risteli J. Serum markers of type I collagen formation and degradation in metabolic bone disease: correlation with bone histomorphometry. *J Bone Miner Res.* 1993 Feb;8(2):127-32.
7. Clemens JD, Herrick MV, Singer FR, Eyre DR. Evidence that serum NTx (collagen-type I N-telopeptides) can act as an immunochemical marker of bone resorption. *Clin Chem.* 1997 Nov;43(11):2058-63.
8. Chubb SA. Measurement of C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX) in serum. *Clin Biochem.* 2012 Aug;45(12):928-35.
9. Robins SP, Duncan A, Wilson N, Evans BJ. Standardization of pyridinium crosslinks, pyridinoline and deoxypyridinoline, for use as biochemical markers of collagen degradation. *Clin Chem.* 1996 Oct;42(10):1621-6.
10. Price CP, Kirwan A, Vader C. Tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of bone resorption. *Clin Chem.* 1995 May;41(5):641-3.
11. Stuart H, Ralston and Benoit de Crombrughe. Genetic regulation of bone mass and susceptibility to osteoporosis. *Genes & Dev.* 2006. 20: 2492-2506.
12. Panteghini M, Pagani F. Biological variation in urinary excretion of pyridinium crosslinks: recommendations for the optimum specimen. *Ann Clin Biochem* 1996;33:36-42.
13. Vasikaran S, Eastell R, Bruyère O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011 Feb;22(2):391-420.



Fragilità ossea e rischio fratturativo: lacunarità frattale dell'osso trabecolare nell'osteoporosi

Il progetto FiORdiLOTO: risultati preliminari

Annamaria Zaia¹, Roberta Galeazzi², Antonio Manca³, Rossi Roberto³,
Pietro Scendoni⁴

¹Laboratorio Bioinformatica, Bioingegneria e Domotica, Polo Scientifico Tecnologico, INRCA IRCCS, Ancona; ²Laboratorio Analisi, POR Ancona; ³Diagnostica per Immagini, POR INRCA Ancona; ⁴Laboratorio Metabolismo Osseo e Prevenzione Cadute, POR INRCA Fermo

Riassunto. L'osteoporosi è una patologia asintomatica ed è spesso diagnosticata dopo un evento fratturativo. L'approccio più comune alla diagnosi dell'osteoporosi è la misura della densità ossea (BMD). Tuttavia, la BMD da sola non è un buon predittore di rischio di frattura, mentre la microarchitettura ossea sembra essere un determinante di fragilità ossea indipendente dalla densità. Presso il Polo Scientifico Tecnologico dell'INRCA, è stato sviluppato un metodo per l'analisi della microarchitettura dell'osso trabecolare (TBA) su immagini in risonanza magnetica che permette l'estrazione di un indice numerico (parametro β) particolarmente sensibile alle variazioni fisiopatologiche della TBA. Il progetto FiORdiLOTO (Fragilità Ossea e Rischio fratturativo: Lacunarità dell'Osso Trabecolare nell'Osteoporosi) è uno studio osservazionale, cross-sectional e prospettico, su donne ultra-cinquantenni a rischio di fratture da fragilità, per la validazione clinica del metodo come nuovo strumento utile nella diagnosi precoce del rischio di frattura. Risultati preliminari evidenziano che il 78% dei soggetti con un valore $\beta \leq 40$ sviluppa una nuova frattura entro un anno contro il 50% dei soggetti con T-score $\leq -2,5$. Il calcolo del Rischio Attribuibile (RA=0,236 per TBA e RA=0,037 per BMD) suggerisce che un controllo del fattore di rischio TBA contribuirebbe ad una riduzione dell'incidenza di fratture di quasi il 25% contro un 4% per la BMD. Da questi risultati preliminari il nostro parametro β per la caratterizzazione della TBA emerge come un indice di rischio di frattura particolarmente promettente e migliore della BMD.

Parole chiave: fratture osteoporotiche, microarchitettura trabecolare, lacunarità frattale, risonanza magnetica, studio osservazionale prospettico

Abstract. Osteoporosis is a asymptomatic pathology often diagnosed after a fracture event. Bone mineral density (BMD) assessment is the most common approach to osteoporosis diagnosis. However, BMD alone is not a good predictor of bone fracture risk. Bone microarchitecture seems to be a determinant of bone fragility independent of BMD. We have recently developed an original method for the analysis of trabecular bone microarchitecture (TBA) by using magnetic resonance imaging. The method produces a parametric index (parameter β) highly sensitive to physio-pathologic changes of TBA. FiORdiLOTO project (Bone Fragility and Fracture Risk: Lacunarity of Trabecular Bone in Osteoporosis) is an observational study, cross-sectional and prospective, on over50s women at risk of bone fragility fractures, for clinical validation of the method as a new tool for early diagnosis of osteoporotic fracture risk. Preliminary results show that 78% of subjects with a β value ≤ 40 experience a new fracture in the first year compared to 50% of subjects with a T-score ≤ -2.5 . Risk Difference (RD=0.236 for TBA and RD=0.037 for BMD) indicates that taking under control the risk factor TBA, it would reduce the incidence of vertebral fractures about of 25% compared to 4% for BMD. From these preliminary results, our parameter β for TBA characterization emerges as a promising index of fracture risk more suitable than BMD.

Keywords: fragility fractures, trabecular bone microarchitecture, fractal lacunarity, magnetic resonance imaging, observational prospective study

INTRODUZIONE

L'osteoporosi è un'alterazione dello scheletro caratterizzata da una riduzione della massa ossea e dal deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo, con conseguente aumento della fragilità ossea e suscettibilità alle fratture e colpisce per la maggior parte donne in post-menopausa^[1].

Le dimensioni e la complessità del problema delle ossa fragili sono vaste: in Europa l'osteoporosi causa ogni anno quasi un milione di fratture all'anca e 500.000 al femore, oltre a quelle vertebrali (1.400.000), a omero e polso. Il 75% delle fratture all'anca e l'85% di quelle vertebrali colpiscono le donne. Si calcola che oggi una donna di 50 anni abbia

dal 30 al 40% di probabilità di subire una frattura per diminuita densità ossea e alterata struttura ossea, una patologia che interessa circa 4 milioni di donne in Italia. La malattia è inoltre in continua espansione a causa dell'invecchiamento della popolazione: oggi che la prospettiva di vita della donna supera gli 85 anni, subire una frattura da osteoporosi in post-menopausa significa convivere con disabilità importanti per circa 20-25 anni.

Studi di popolazione, condotti in differenti nazioni e gruppi etnici (Stati Uniti, Europa, Giappone) hanno dimostrato che nelle donne in post-menopausa una deformità vertebrale conseguente a frattura è presente in una percentuale variabile dal 18 al 22%. Negli studi EPOS/EVOS (European Prospective Osteoporosis Study/ European Vertebral Osteoporosis Study^[2,3], condotti in una larga coorte di soggetti normali provenienti da numerose nazioni europee, è stato dimostrato che fratture vertebrali di vario tipo, comunque radiologicamente evidenti con metodo morfometrico standardizzato, sono presenti in una media superiore al 12% dei soggetti ultracinquantenni, e in maniera comparabile nei due sessi. Tale prevalenza si riscontra in misura crescente con l'età e maggiore nel sesso femminile (15% circa negli uomini e 20% circa nelle donne di 70-75 anni).

È ampiamente dimostrato come l'evento "frattura da fragilità", a livello vertebrale o di altre ossa, possa influenzare sia la qualità di vita del soggetto, sia di accompagnarsi ad un più alto rischio di mortalità. Le fratture più frequenti e rilevanti in termini di costi socio-economici e mortalità sono quelle vertebrali e dell'anca. Nonostante il rischio di morire per una frattura del femore sia pari a quello per tumore della mammella e quattro volte superiore a quello dell'utero, le donne non hanno alcuna percezione del rischio di frattura legato all'osteoporosi.

L'osteoporosi è, infatti, una patologia asintomatica (epidemia silenziosa) ed è spesso diagnosticata dopo un evento fratturativo^[4-6]. Il rischio di frattura aumenta esponenzialmente dopo la prima: dopo i 65 anni è di 1 su 4 nelle donne^[7]. La frattura osteoporotica a livello rachideo è causa di dorso-lombalgia cronica, propensione alla caduta, riduzione della mobilità, disabilità e diminuzione di autosufficienza con maggior richiesta di assistenza. La frattura vertebrale induce anche riduzione della funzionalità polmonare oltre a riduzione dell'altezza e deformità con conseguente diminuzione dell'autostima e

depressione. Le fratture vertebrali, spesso, possono essere asintomatiche e difficilmente rilevabili anche radiologicamente. È quindi importante la diagnosi precoce. A tutt'oggi, l'approccio più comune alla diagnosi dell'osteoporosi nella pratica clinica è la misura del contenuto minerale osseo (densitometria ossea - BMD) tramite la mineralometria ossea computerizzata (MOC) eseguita con DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry). Tuttavia, la BMD da sola non è un buon predittore di rischio di frattura^[8], mentre la microarchitettura ossea sembra essere un determinante di fragilità ossea indipendente dalla densità^[9]. Lo studio di questa struttura è particolarmente importante per comprendere sia i meccanismi di fragilità ossea sia l'azione dei farmaci usati per prevenire o ridurre il rischio di fratture^[10].

La risonanza magnetica (RMI) è recentemente emersa come utile strumento per misurare l'osso trabecolare in vivo^[11]. Lo sviluppo di tecniche di RMI ad alta risoluzione ha aperto nuove prospettive per la caratterizzazione in vivo dell'architettura dell'osso trabecolare con metodi non invasivi/non ionizzanti. Tuttavia, l'analisi strutturale non è frequentemente usata a causa della difficoltà di interpretazione dell'elevato numero di parametri calcolati^[12]. Disporre di un metodo di analisi quantitativa del danno strutturale con un numero ristretto di parametri calcolati potrebbe sollecitare l'introduzione della RMI come strumento diagnostico in associazione o persino in sostituzione dei metodi standard più dannosi (e meno predittivi di rischio fratturativo) quali la BMD^[12,13]. Recentemente, presso il Polo Scientifico Tecnologico dell'INRCA è stato sviluppato un metodo per l'analisi della microarchitettura dell'osso trabecolare (TBA) che permette l'estrazione di un numero limitato di indici numerici sensibili alle variazioni fisiopatologiche della struttura trabecolare^[14-16]. Nasce così il progetto FiORdiLOTO (Fragilità Ossea e Rischio fratturativo: Lacunarità dell'Osso Trabecolare nell'Osteoporosi), uno studio osservazionale, cross-sectional e prospettico, su donne ultra-cinquantenni a rischio di fratture da fragilità, per la validazione clinica di un nuovo strumento diagnostico utile nella diagnosi precoce del rischio di frattura e nella valutazione dell'efficacia terapeutica adottata per prevenire o ridurre le fratture osteoporotiche.

LA MRI NELLA VALUTAZIONE CLINICA DELLA STRUTTURA OSSEA

Il principale scopo della diagnosi e del

trattamento dell'osteoporosi è prevenire la frattura ossea, l'evento clinico e prognostico più rilevante. La frattura ossea si presenta quando la resistenza dell'osso (ovvero la capacità dell'osso di resistere ad una forza) è inferiore alla forza applicata all'osso stesso. Negli anziani le cadute rappresentano il massimo della forza applicata all'osso. Sebbene la BMD sia l'unico buon predittore di rischio di frattura a disposizione, molti aspetti della resistenza dell'osso non possono essere spiegati dalla sola BMD^[17,18]. Ad esempio, il 48% di donne in postmenopausa con fratture da fragilità, seguite per un periodo di 9 anni, avevano un valore basale di BMD nel range osteopenico, mentre l'8% mostrava valori basali di BMD nella norma^[19]; nello studio "Rotterdam", il 44% di tutte le fratture non-vertebrali è stato osservato in donne con un T-score inferiore a -2,5^[20]. In modo analogo, in pazienti con trattamento antiassorbitivo, il 5-8% di aumento della BMD non spiega una diminuzione del 50-60% osservata sull'incidenza di fratture^[21,22]. Queste discrepanze sono parzialmente dovute al fatto che i cambiamenti nella BMD non riflettono pienamente cambiamenti concomitanti nell'architettura ossea, la quale gioca un ruolo rilevante nella resistenza dell'osso. Ad esempio, a parità di riduzione percentuale della BMD, un processo che causa un assottigliamento uniforme dell'osso trabecolare può avere un effetto minore sulla resistenza dell'osso rispetto ad un processo che causa una riduzione del numero di trabecole^[23].

I recenti sviluppi nell'imaging non-invasivo hanno favorito studi sull'architettura ossea i cui cambiamenti contribuiscono alla resistenza dell'osso al di là della BMD ed è ormai ampiamente accettato che la resistenza dell'osso è una funzione non solo della BMD, ma anche dell'architettura ossea (macro- e micro-architettura), così come dell'organizzazione nano-strutturale^[24,25].

Revisioni recenti sull'imaging nel campo dell'osteoporosi hanno evidenziato che, a tutt'oggi, la quantificazione della TBA utilizzando l'HR-MRI è correlata a due differenti aspetti nella valutazione dell'osteoporosi: prevalenza e incidenza di fratture osteoporotiche e risposta della TBA a terapie farmacologiche. I primi studi suggeriscono che i parametri trabecolari misurati su immagini MR sono in grado di separare pazienti con e senza fratture osteoporotiche meglio rispetto alla BMD. Questi gruppi sono meglio caratterizzati da indici che quantificano la trasformazione della forma delle trabecole da piatta (plate-like) a cilindrica

(rod-like) calcolati con il metodo SIM (structural model index) o con il metodo DTA (plate-to-rod-ratio). Anche il metodo di analisi FEM (finite element model) produce buoni risultati; tuttavia, i parametri morfometrici tradizionali, quali frazione volumetrica (BV/TV), Numero di trabecole (Tb.N), spessore trabecolare (Tb.Th) mostrano risultati superiori quando comparati alla BMD.

Nel misurare l'effetto delle terapie farmacologiche per l'osteoporosi, il punto cruciale è rappresentato dall'incidenza di fratture osteoporotiche, poiché richiede molti anni per una sua valutazione. La BMD è così diventata di un parametro secondario surrogato per il rischio di frattura. Tuttavia, è stato ampiamente dimostrato che gravi limitazioni: nel trial MORE, che includeva 7700 donne trattate con raloxifene, è stata evidenziata una riduzione del 40% nel rischio di fratture di cui solo il 4% associato ad un aumento della BMD^[26]. Pertanto, i parametri TBA derivati dalla MRI potrebbero monitorare i cambiamenti indotti dai trattamenti antiassorbitivi meglio della BMD. L'analisi della TBA mediante MRI si è dimostrata più sensibile anche nel monitoraggio di diversi effetti terapeutici rispetto alla BMD: calcitonina di salmone in diversi siti scheletrici^[27]; testosterone a livello della tibia distale^[28]; alendronato in siti periferici^[29].

Confrontando CT e MRI, la CT ha il vantaggio di visualizzare l'osso con una risoluzione spaziale più alta, ma ha lo svantaggio di somministrare dosi troppo elevate se applicata a sedi scheletriche centrali quali le vertebre e il collo del femore, i due siti di elezione per la stima del rischio di fratture nell'osteoporosi primaria, postmenopausale e senile. La MRI con modalità ad alto campo (3 e 7 T) sono state introdotte per migliorare significativamente il rapporto segnale-rumore dell'immagine; tuttavia campi magnetici più alti producono anche un aumento degli effetti indotti dalla suscettibilità magnetica, responsabili di alterazioni nei parametri strutturali classici^[30,31]. Tuttavia, poiché i parametri strutturali misurati con tecniche MRI sono stati ampiamente correlati a quelli istologici in vitro, la MRI resta un promettente strumento non invasivo non ionizzante per la caratterizzazione in vivo della TBA utile nella diagnosi precoce di rischio di fratture osteoporotiche. Il suo utilizzo e la sua diffusione nella pratica clinica sono limitati dall'analisi strutturale basata sull'istomorfometria classica che prevede un elevato numero di parametri difficilmente analizzabili.

UN NUOVO APPROCCIO ALLO STUDIO DELL'ARCHITETTURA TRABECOLARE

L'introduzione in campo biomedico di paradigmi quali biocomplessità, caos e frattali suggeriscono nuovi approcci allo studio dei processi degenerativi, funzionali e strutturali, che caratterizzano l'invecchiamento e le patologie età-correlate quali l'osteoporosi^[32-39] e, insieme a tecniche avanzate di processamento e analisi d'immagine, favoriscono lo sviluppo di metodi di analisi per l'estrazione di un numero ristretto di parametri sensibili alle variazioni indotte dall'invecchiamento e dalla insorgenza e progressione della malattia^[33,40].

Il metodo per la caratterizzazione della TBA sviluppato presso il Polo Scientifico Tecnologico dell'INRCA di Ancona è stato costruito tenendo in considerazione la complessità degli esseri viventi e le proprietà frattali di molte strutture e funzioni anatomo-fisiologiche^[33].

Diverse strutture e funzioni dell'organismo umano possiedono proprietà frattali. L'osso trabecolare, oltre a rappresentare un buon modello per l'analisi frattale di strutture biologiche, offre la possibilità di analizzare la lacunarità frattale^[41]. Questa proprietà frattale è particolarmente utile per la caratterizzazione della texture del network trabecolare in quanto è in grado di descrivere sia la discontinuità della struttura ossea sia gli spazi occupati dal midollo osseo, i cambiamenti dei quali sono indice di aumentato rischio di frattura.

Il metodo è stato sviluppato su immagini RM di vertebra lombare utilizzando la tecnica spin-echo che permette la visione della struttura trabecolare interna al corpo vertebrale. La versione standard del metodo prevede l'analisi della lacunarità su una regione di interesse della quinta di nove sezioni assiali dopo un pre-processamento per una visione ottimale del pattern trabecolare. Per la caratterizzazione parametrica del grafico curvilineo, prodotto dall'analisi della lacunarità mediante la tecnica più in uso del gliding box^[42], o scatola scivolante, il nostro originale modello bio-matematico prevede l'utilizzo dell'iperbole come funzione modello. La formula dell'iperbole, infatti, contiene tre coefficienti (α , β , γ) che rappresentano i nostri potenziali indici numerici, dove α rappresenta l'ordine di convergenza con l'asse delle y ed è correlato alla dimensione frattale; β descrive la concavità e misura la lacunarità frattale; γ è il termine di traslazione sull'asse delle x. Il risultato è una tripletta di parametri, α^* , β^* , γ^* , che univocamente caratterizzano ogni singola struttura trabecolare analizzata^[14,15].

L'applicazione del nostro metodo a diverse strutture trabecolari ha evidenziato che, dei tre coefficienti, il parametro β è particolarmente sensibile alle variazioni legate sia all'età sia allo stato fisiopatologico candidando così il parametro β a standard per la caratterizzazione della TBA e a potenziale indice di integrità strutturale predittivo di rischio di frattura^[14,15]. Valori bassi di β corrispondono ad una diminuita integrità strutturale legata ad un aumentato rischio di frattura.

I risultati ottenuti con tre versioni di software prototipo, che differiscono solo nella fase di pre-processamento confermano la potenzialità del nostro modello bio-matematico^[43,44].

Da questi studi preliminari, il metodo sviluppato nel nostro Istituto emerge come potenziale strumento diagnostico per una migliore caratterizzazione della patologia osteoporotica, utile nella diagnosi precoce di rischio di frattura osteoporotica e nella valutazione dell'efficacia terapeutica adottata per prevenire o ridurre il rischio fratturativo. L'approccio metodologico adottato è altamente innovativo sia sul piano clinico-assistenziale sia sul piano tecnologico, l'originale soluzione matematica proposta produce come risultato una tripletta di parametri; il parametro β , particolarmente sensibile alle modificazioni età-dipendenti e fisiopatologiche della struttura ossea emerge come potenziale standard per la caratterizzazione dell'architettura trabecolare ossea e indice parametrico per una migliore valutazione clinica dell'osteoporosi.

L'applicazione del metodo richiede pochi minuti per l'acquisizione di immagini RM e meno di un minuto per il processamento e l'analisi. Le versioni in toni di grigio del nostro software prototipo hanno il vantaggio di essere direttamente applicabili a immagini RM originali, operano in un unico ambiente computazionale, rendendo così più facile l'applicazione del metodo in studi di screening e follow-up necessari per la sua validazione clinica. Nasce così il progetto FiORDiLOTO il cui obiettivo strategico è la validazione clinica del suddetto metodo.

IL PROGETTO FIORDILOTO

Il disegno dello studio. Il progetto FiORDiLOTO, acronimo di "Fragilità Ossea e Rischio fratturativo: Lacunarità dell'Osso Trabecolare nell'Osteoporosi", è realizzato in collaborazione tra Polo Scientifico Tecnologico di Ancona, POR di Fermo e POR di Ancona.

Obiettivo strategico dello studio è la validazione clinica dell'originale metodo, basato sull'analisi

della lacunarità frattale dell'osso trabecolare in immagini RM di vertebra lombare, per una sua rapida ed efficace adozione nella pratica clinica come strumento utile per la diagnosi precoce di rischio fratturativo e per la valutazione dell'efficacia terapeutica adottata.

Il disegno dello studio, di tipo osservazionale, cross-sectional e prospettico (follow-up a 1 anno e a 2 anni), è stato approvato dal Comitato di Bioetica dell'INRCA e prevede l'arruolamento con intervista e visita specialistica presso il POR di Fermo (Lab. Ricerca Metabolismo Osseo e Prevenzione Cadute) di almeno 280 donne ultra50enni osteopeniche/osteoporotiche sulla base della DEXA-BMD (UO Diagnostica per Immagini, POR Fermo). L'iter diagnostico si completa presso il POR di Ancona con esami ematochimici (Laboratorio Analisi) e Rx-morfometria vertebrale (UO Diagnostica per Immagini) per la diagnosi di fratture.

Le pazienti sono quindi sottoposte a RMI del rachide lombare per l'acquisizione di immagini spin-echo utili per l'analisi della TBA con il nostro metodo presso il PST di Ancona. La caratterizzazione della TBA mediante analisi della lacunarità frattale si esegue sistematicamente sulla vertebra L4 e su una vertebra di confronto (L2).

A tutt'oggi sono state arruolate circa 320 pazienti: 280 hanno completato l'iter diagnostico, circa 40 si sono ritirate o sono state escluse dallo studio per iter diagnostico non completo. Inoltre, 170 pazienti incluse nello studio hanno già completato il follow-up a 1 anno e circa 80 il follow-up a 2 anni.

In questo contesto verranno presentati alcuni risultati preliminari su un campione di 252 soggetti ed in particolare i risultati relativi alla caratterizzazione della TBA al T0 su un campione di 140 soggetti non trattati.

Tab.1 Caratteristiche descrittive e cliniche del campione di soggetti in studio

Soggetti	n	(%)	età media ± DS	min-max
tutti	252	(100)	60 ± 7	50-85
osteopenici*	120	(48)	59 ± 6	50-79
osteoporotici*	123	(49)	61 ± 8	50-85
senza fratture**	171	(68)	59 ± 7	50-85
con fratture**	81	(32)	62 ± 7	51-80
senza terapia	140	(56)	60 ± 7	50-85
con terapia	112	(44)	63 ± 8	52-80

* definiti tali sulla base della BMD; ** fratture vertebrali con diagnosi morfometrica classica

Risultati preliminari. Nella tabella 1 sono riportate alcune caratteristiche demografiche e cliniche del campione sotto studio. Dai risultati

ottenuti su 252 soggetti, il campione risulta omogeneo per età e BMD; la prevalenza di fratture vertebrali osservata è analoga a quella descritta in letteratura; le due sottoclassi "trattati" e "non trattati" includono soggetti sia osteopenici sia osteoporotici, con e senza fratture pregresse. I risultati sulla prevalenza di fratture vertebrali confermano i dati in letteratura anche in relazione all'età e alla BMD. In particolare, la presenza di fratture in età inferiore ai 65 anni è pari al 29% mentre nei soggetti ultra65enni la prevalenza di fratture è del 42%. La prevalenza di fratture vertebrali altrettanto importante anche in soggetti osteopenici (29% vs 37% negli osteoporotici) conferma che la BMD non è un buon predittore di rischio di frattura. Questi risultati evidenziano l'inadeguatezza delle indicazioni del Ministero della Salute che dispone l'accesso ad una MOC prima dei 65 anni solo in presenza di fattori di rischio per osteoporosi secondarie. Il Ministero della Salute, inoltre, dispone l'esame della MOC per la diagnosi di osteoporosi allo scopo di prevenire il rischio di fratture e associa un alto rischio di fratture ad una BMD con un T-score $\leq -2,5$. L'analisi dell'integrità strutturale in 140 soggetti non trattati mediante lacunarità frattale evidenzia che un valore di β (TBA) ≤ 40 è associato all'67% delle pazienti con almeno una frattura vertebrale pregressa, mentre un T-score $\leq -2,5$ identifica il 51% dei soggetti con frattura vertebrale. Ancora più interessante, il 78% dei soggetti con un valore $\beta \leq 40$ sviluppa una nuova frattura entro un anno contro il 50% dei soggetti con T-score $\leq -2,5$ mentre nuove fratture ad un anno sono rilevate anche in soggetti osteopenici. Il calcolo del Rischio Relativo su 170 follow-up a 1 anno mostra un'associazione fratture-TBA quasi moderata (RR=2,70) contro un'associazione fratture-BMD più che debole (RR=1,16). Il calcolo del Rischio Attribuibile (RA=0,236 per TBA e RA=0,037 per BMD) suggerisce che un controllo del fattore di rischio TBA contribuirebbe ad una riduzione dell'incidenza di fratture di quasi il 25% contro un 4% per la BMD. Da questi risultati preliminari il nostro parametro β per la caratterizzazione della microarchitettura dell'osso trabecolare emerge come un indice di rischio di frattura particolarmente promettente e migliore della BMD.

PECULIARITÀ DEL NOSTRO METODO

Molti vantaggi possono derivare dall'applicazione clinica di tale metodo nella valutazione del rischio di fratture nella patologia osteoporotica. Primo, il metodo utilizza immagini vertebrali.

Da studi comparativi, in cui l'analisi strutturale è stata eseguita in diversi siti, fra cui il radio distale, il calcagno e la colonna vertebrale, quest'ultima emerge come il sito migliore per predire lo stato del rischio di fratture^[45,46]. Secondo, il metodo utilizza immagini MR spin-echo; in particolare, sezioni assiali della L4, il miglior sito per valutare il rischio di fratture da fragilità, poiché la L4 difficilmente collassa ed eventuali fratture in questa sede sono sicuramente da attribuire all'osteoporosi. La MRI è stata riportata come tecnica idealmente utile per analizzare la microarchitettura dell'osso trabecolare poiché il midollo osseo ha un alto segnale di intensità uniforme mentre l'osso appare con un segnale di background (nero). Queste caratteristiche producono un sistema tomografico binario che rende più facile individuare la soglia di separazione (thresholding) tra componente ossea e midollare. Inoltre, utilizzando la tecnica spin-echo, è possibile ottenere sezioni assiali dell'osso trabecolare senza distorsioni del segnale, osservate con la tecnica gradient-echo, che sono causa di ingrandimento delle trabecole^[13]. Il vantaggio più intrigante è rappresentato dall'utilizzo dell'analisi della lacunarità. L'analisi frattale sta diventando un comune approccio per valutare la complessità della TBA. Tuttavia, solo la dimensione frattale (Df) è generalmente riportata e spesso espressa come parametro H (2-Df)). La lacunarità frattale rappresenta, invece, lo strumento più utile per caratterizzare la TBA, poiché è in grado di descrivere sia la discontinuità della rete trabecolare sia gli spazi midollari, i cui cambiamenti sono indice di aumentato rischio di frattura. Inoltre, riferendosi all'analisi della lacunarità come approccio più generale per l'analisi di strutture complesse, con o senza proprietà frattali^[42,47], permette di superare i limiti biomedici dell'analisi frattale, responsabili di interpretazioni sbagliate se non tenuti nel dovuto conto^[33].

L'applicazione clinica all'uomo dell'analisi della lacunarità della TBA è stata precedentemente riportata solo per immagini CT e micro-radiografiche di biopsie ossee^[48]. Pertanto, l'analisi della lacunarità dell'osso trabecolare di vertebra in immagini MR in vivo rappresenta un nuovo metodo non-invasivo/non-ionizzante di analizzare la TBA^[14,15].

In uno studio precedente, è stato proposto un metodo MRI per studiare l'osteoporosi maschile in vivo^[12]. Il metodo utilizza la tecnica gradient-echo per ottenere immagini sagittali del calcagno. Per quanto concerne l'applicazione

clinica nello studio dell'osteoporosi, la scelta di siti "specchio", quali il calcagno, è giustificata quando sono utilizzate tecniche invasive e/o ionizzanti. Inoltre, l'analisi della TBA si basa, ancora una volta, su metodi istomorfometrici, i quali producono un set di numerosi parametri difficili da analizzare. In particolare, nel sopraccitato studio^[12], 13 di 20 parametri misurati risultano significativamente diversi nei soggetti osteoporotici. La maggior parte degli studi sulla TBA, eseguiti su diversi siti e con tecniche diverse di imaging, propone metodi di analisi basati sull'istomorfometria classica o su altri metodi (istogramma dei livelli di grigio, co-occorrenza, matrici di gradiente, anisotropia^[49,50]) che rendono difficile il loro utilizzo nella pratica clinica a causa dell'elevato numero di parametri da misurare e analizzare. Ad esempio, due studi sulla caratterizzazione dei cambiamenti della TBA riportano come significativi 8 di 32 e 9 di 24 parametri calcolati^[13,51]. Questa osservazione evidenzia un altro vantaggio del metodo di analisi da noi proposto, basato sulla lacunarità frattale della TBA, ovvero il risultato: una tripletta di valori, corrispondenti ai tre coefficienti (α , β , γ) della funzione-modello dell'iperbole, che univocamente caratterizzano ogni singola struttura trabecolare considerata. In particolare, il parametro β , altamente sensibile alle variazioni fisio-patologiche della TBA, rappresenta un potenziale standard nella caratterizzazione della TBA e un indice parametrico utile nella diagnosi precoce della patologia osteoporotica e nella valutazione dell'efficacia terapeutica per prevenire o ridurre il rischio di fratture ossee. I risultati preliminari dello studio FiORDiLOTO, disegnato per la validazione clinica del metodo, ne rafforzano ulteriormente la potenzialità.

DISCUSSIONE

Attualmente, la DEXA è la tecnica più ampiamente diffusa per la misura della BMD. Tuttavia, la sua attendibilità nel predire le fratture è messa in discussione da una significativa sovrapposizione della BMD tra individui con e senza fratture osteoporotiche. Negli ultimi decenni si è sempre più diffusa la convinzione che anche fattori di qualità dell'osso, quali microstruttura e composizione del tessuto osseo, contribuiscano al rischio di frattura; quindi, per valutare accuratamente il rischio individuale di fratture osteoporotiche, monitorando la progressione della patologia e l'efficacia del suo trattamento, sono necessari strumenti non-invasivi per stimare la qualità dell'osso al di là della massa.

L'introduzione nella pratica clinica di strumenti non-invasivi/non-ionizzanti per quantificare la TBA completerebbe la diagnosi di osteoporosi come definita dall'OMS: "L'osteoporosi è una patologia sistemica dello scheletro caratterizzata da una diminuzione della massa ossea e da un'alterazione della microarchitettura ossea, con conseguente aumento della fragilità scheletrica e predisposizione alle fratture". In questo particolare contesto, i criteri raccomandati dall'OMS per la diagnosi dell'osteoporosi e relativi trattamenti terapeutici per la cura della patologia e per la prevenzione delle fratture ossee sollevano qualche critica^[52,53]. A titolo di esempio, la diagnosi di osteoporosi basata sulla BMD ed espressa con un T-score di -2,5 o inferiore, utilizzando la tecnica DXA, presenta almeno tre limiti principali. La BMD da sola non è un buon predittore di rischio di frattura poiché altri fattori, quali geometria, microarchitettura e dimensione dell'osso, giocano un ruolo rilevante nella resistenza dell'osso stesso. Inoltre, le variazioni di BMD in valore assoluto non sono predittive di aumentata fragilità ossea; piuttosto, esse assumono un significato patologico quando correlate al contenuto minerale massimo individuale raggiunto intorno all'età dei trent'anni. Quindi, la velocità di perdita ossea, piuttosto che la BMD per sé, rappresenterebbe un migliore indicatore di rischio fratturativo. Questo aspetto evidenzia un'altra raccomandazione dell'OMS che richiede una revisione: tutti i soggetti ultracinquantenni dovrebbero sottoporsi ad una BMD. In Italia, la BMD è ancora raccomandata solo per gli ultra65enni, se non sono evidenti altri fattori di rischio. Tuttavia, molte donne in menopausa non percepiscono la severità della patologia osteoporotica a causa della sua insorgenza e progressione silente fino all'evento fratturativo. Il terzo, ma non ultimo limite riguarda la tecnica DEXA: nonostante la sua diffusa applicazione clinica, l'utilizzo corrente include discrepanze tra le apparecchiature DEXA dei diversi produttori oltre a limitazioni nell'accuratezza e riproducibilità (i valori di normalità sono apparecchiatura- e produttore-dipendenti)^[54]. È rilevante notare che le indicazioni dell'OMS sulla diagnosi di osteoporosi basate sulla BMD eseguita tramite DEXA risalgono a quando non erano ancora disponibili tecnologie non-invasive per la caratterizzazione dell'architettura ossea in vivo. Le Linee Guida canadesi per la valutazione del rischio di frattura nell'osteoporosi sono state già aggiornate introducendo anche la valutazione della qualità

dell'osso^[55].

Screening della popolazione a rischio di fragilità ossea e valutazione dell'efficacia terapeutica, adottata per prevenire le fratture osteoporotiche, rappresentano strumenti utili per migliorare la qualità della vita negli anziani. Infatti, la diagnosi precoce dei processi degenerativi dell'osso rappresenta un approccio utile a prevenire la disabilità e a ridurre la mortalità nei pazienti osteoporotici. Inoltre, dato il costo socio-economico delle fratture osteoporotiche, è necessario definire e implementare strategie di assistenza primaria per identificare e gestire la patologia osteoporotica in modo tale da alleggerirne il relativo impatto socio-economico-assistenziale. Il rapido sviluppo di tecniche di imaging diagnostico e di tecnologie informatiche ha aperto nuove prospettive allo studio dell'eziopatogenesi dell'osteoporosi e delle fratture ossee alla luce dei processi degenerativi della TBA con l'invecchiamento e la patologia. Questo aspetto potrebbe persino fare luce sulla ricerca di approcci terapeutici con farmaci antiassorbitivi o farmaci anabolici, più efficaci nel prevenire e/o curare le fratture ossee osteoporotiche^[56-60].

Con l'avvento delle nuove metodiche d'imaging ad alta risoluzione, lo studio della microarchitettura del tessuto trabecolare osseo ha subito un grosso impulso, in quanto è stato possibile superare il limite dell'analisi bidimensionale imposto dalle tecniche tradizionali. La natura intrinsecamente tridimensionale delle nuove strumentazioni ha permesso di visualizzare e analizzare i campioni ossei direttamente in 3D, anche se questo progresso non è stato accompagnato da un'adeguata standardizzazione dei parametri d'indagine. Troppo frequentemente ci si è limitati semplicemente a imitare o adattare gli indicatori usati in istologia classica, così che gli indicatori introdotti e sperimentati per le nuove metodologie sono risultati insufficienti a descrivere in maniera esaustiva la struttura e le proprietà del tessuto trabecolare osseo. Le tecniche CT rappresentano un importante contributo alla conoscenza delle proprietà meccaniche dell'osso utili per una valutazione più accurata del rischio di frattura. Studi sull'utilizzo della CT a tale proposito sono in fase di ulteriore sviluppo ma sono effettuati solo presso centri di ricerca in quanto richiedono personale altamente qualificato e sofisticati sistemi di software e hardware. La diffusione delle tecniche CT nella pratica clinica è inoltre limitata dalle alte dosi di radiazioni rispetto

alla DXA, anche se diverse e dipendenti dal protocollo adottato e potenzialmente migliorabili utilizzando detector con una più alta sensibilità in grado di ridurre la dose di radiazioni. La MRI è recentemente emersa come utile strumento non-invasivo/non-ionizzante utile per la caratterizzazione della struttura ossea. Pertanto, la diagnosi basata sulla MRI potrebbe integrare, o persino sostituire, i metodi standard della BMD per accertare l'osteoporosi e valutarne l'evoluzione.

Nuove modalità di imaging ad alta risoluzione (HR-MRI) per la caratterizzazione della TBA nella diagnosi precoce di osteoporosi e nella valutazione dell'efficacia terapeutica sono state proposte più recentemente; tuttavia, queste modalità generalmente utilizzano strumenti sempre più potenti e sofisticati (3,0T, 7T o 11T) per la caratterizzazione bidimensionale e tridimensionale della TBA con l'analisi istomorfometrica classica in distretti ossei periferici^[61-63]. Ciò dipende dalla scelta della micro-CT come "gold standard", alienando così l'introduzione nella pratica clinica di strumenti non-invasivi/non ionizzanti^[64], anche se promettenti, a causa sia dell'elevato numero di parametri da misurare ed analizzare sia della limitata disseminazione tecnologica nei centri assistenziali. A titolo di esempio, uno degli studi longitudinali più recenti sul trattamento con alendronato^[29] utilizza un sistema 3T-MRI. I siti di acquisizione delle immagini includono tibia distale, radio distale e femore prossimale. I parametri misurati per caratterizzare la TBA comprendono BV/TV, Tb.N, Tb.Sp, Tb.Th, e sette parametri dall'analisi topologica geodesica (GTA). Solo quattro parametri GTA e il Tb.N apparente, nella tibia distale, dopo 24 mesi di trattamento, risultano modificati significativamente quando comparati alla BMD. A tutt'oggi, trial prospettici sulle fratture osteoporotiche o trial terapeutici su larga scala, che permettano di trarre conclusioni sul ruolo della valutazione della TBA in vivo, sono praticamente inesistenti. Questi studi sono auspicabili per definire un set di marcatori diagnostici che integrino o migliorino la diagnosi del rischio di frattura basata sulla DEXA-BMD. Gli ostacoli principali al raggiungimento di questo obiettivo sono: limitata disseminazione delle tecnologie nei centri assistenziali, una minima standardizzazione dei protocolli di acquisizione e processamento delle immagini, il numero di parametri per caratterizzare la TBA. Sforzi in tal senso sono stati fatti su calibrazione e standardizzazione; tuttavia, sono ancora necessari studi multicentrici comparativi per

gettare le basi per futuri trial multicentrici e studi prospettici. Questi traguardi appaiono ancora più irraggiungibili se si pensa alle metodologie proposte, sempre più sofisticate e sviluppate senza tenere nel dovuto conto l'attuabilità del loro trasferimento nella pratica clinica. Come risultato, ancora oggi troviamo studi clinici sulla caratterizzazione della TBA eseguiti su campioni biotici analizzati col metodo dell'istomorfometria quantitativa in immagini micro-CT^[65]. L'originale metodo da noi proposto, basato sulla lacunarità frattale della TBA vertebrale, è particolarmente promettente. Il metodo, non-invasivo/non-ionizzante, utilizza immagini acquisite in vivo con sistema MRI 1,5T, facilmente reperibile in molti centri assistenziali, e produce un solo parametro particolarmente sensibile ai cambiamenti fisiopatologici della TBA rappresentando, quindi, uno strumento adatto per una facile e veloce applicazione nel campo della ricerca e nella pratica clinica.

Il progetto FIORdiLOTO rappresenta un primo passo per la validazione clinica del metodo. Da questo studio il parametro β , rappresentativo della lacunarità trabecolare, potrebbe emergere come standard di riferimento per la caratterizzazione della TBA e candidato a marcatore del rischio di frattura utile nella diagnosi precoce della patologia osteoporotica e nella valutazione dell'efficacia terapeutica adottata per prevenire o ridurre il rischio di fratture. I risultati preliminari presentati sono particolarmente promettenti e ci proiettano già verso uno studio multicentrico.

BIBLIOGRAFIA

1. Mirza FS, Prestwood KM, Bone health and aging: implications for menopause, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2004; 33, 741-759.
2. Ismail AA, O'Neil TW, Cooper C, Finn JD, Bhalla AK, Cannata JB, Delmas P, Falch JA, Felsch B, Hozowski K, Johnell O, Diaz-Lopez JB, Lopez Vaz A, Marchand F, Raspe H, Reid DM, Todd C, Weber K, Woolf A, Reeve J, Silman AJ, Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS), *Osteoporosis International*, 1998; 8, 291-297.
3. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ, The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study, *Journal of Bone Mineral Research*, 1996; 11, 1010-1018.
4. Elliot-Gibson V, Bogoch ER, Jamal SA, Beaton DE, Practice patterns in the diagnosis and treatment of osteoporosis after a fragility fracture: a systematic review, *Osteoporosis International*, 2004; 15, 767-778.
5. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pflieger B, Khaltav N, Assessment of fracture risk, *Osteoporosis International*, 2005; 16, 581-589.

6. Solomon DH, Finkelstein JS, Kats JN, Mogun H, Avorn J, Underuse of osteoporosis medications in elderly patients with fractures, *American Journal of Medicine*, 2003; 115, 398-400.
7. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E, Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture, *Journal of the American Medical Association*, 2001; 285, 320-323.
8. Hough S, Fast and slow bone losers. Relevance to the management of osteoporosis, *Drugs & Aging*, 1998; 12, Suppl 1, 1-7.
9. Helgason B, Perilli E, Schileo E, Taddei F, Brynjolfsson S, Viceconti M, Mathematical relationships between bone density and mechanical properties: a literature review, *Clinical Biomechanics*, 2008; 23, 135-146.
10. Dalle Carbonare L, Giannini S, Bone microarchitecture as an important determinant of bone strength. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2004; 27, 99-105.
11. Majumdar S, A review of magnetic resonance (MR) imaging of trabecular bone micro-architecture: contribution to the prediction of biomechanical properties and fracture prevalence, *Technology and Health Care*, 1998; 6, 321-327.
12. Boutry N, Cortet B, Dubois P, Marchandise X, Cotten A, Trabecular Bone Structure of the calcaneus: Preliminary in Vivo MR Imaging Assessment in Men with Osteoporosis, *Radiology*, 2003; 227, 708-717.
13. Cortet B, Dubois P, Boutry N, Varlet E, Cotten A, Marchandise X, Does high-resolution computed tomography image analysis of the distal radius provide information independent of bone mass?, *Journal of Clinical Densitometry*, 2000; 3, 339-351.
14. Zaia A, Eleonori R, Maponi P, Rossi R, Murri R: Medical Imaging and Osteoporosis: Fractal's Lacunarity Analysis of Trabecular Bone in MR Images. In Tsymal A & Cunningham P (Eds.). *Proceedings - Eighteenth IEEE Symposium on Computer-Based Medical Systems-CBMS 2005*. Los Alamitos CA, IEEE Computer Society Press, 2005, pp. 3-8.
15. Zaia A, Eleonori R, Maponi P, Rossi R, Murri R, MR Imaging and Osteoporosis: Fractal Lacunarity Analysis of Trabecular Bone. *IEEE Transaction on Information Technology in Biomedicine*, 2006; 10, 484-489.
16. Zaia A, Rossi R, Egidi N, Maponi P: Fractal's lacunarity analysis of trabecular bone in MR images. In Tavares J & Jorge N (Eds.). *Computational Vision and Medical Image Processing, VipIMAGE 2009*. London, CRC Press - Taylor & Francis Group, 2010, pp. 421-426.
17. Cummings SR, Bates D, Black DM, Clinical use of bone densitometry: scientific review, *The journal of the American Medical Association*, 2002; 288, 1889-1897.
18. Overgaard K, Hansen MA, Dirksen KL, Christiansen C, Rectal salmon calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis, *Calcified Tissue International*, 1992; 51, 184-188.
19. Sornay-Rendu E, Munoz F, Duboeuf F, Delmas PD, Rate of forearm bone loss is associated with an increased risk of fracture independently of bone mass in postmenopausal women: the OFELY study, *Journal of Bone and Mineral Research*, 2005; 20, 1929-1935.
20. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Pols HA, Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study, *Bone*, 2004; 34, 195-202.
21. Cummings SR, Karpf DB, Harris F, Genant HK, Ensrud K, LaCroix AZ, Black DM, Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs, *The American Journal of Medicine*, 2002; 112, 281-289.
22. Delmas PD, Li Z, Cooper C, Relationship between changes in bone mineral density and fracture risk reduction with antiresorptive drugs: some issues with meta-analyses, *Journal of Bone and Mineral Research*, 2004; 19, 330-337.
23. Seeman E, Bone quality: the material and structural basis of bone strength, *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2008; 26, 1-8.
24. van der Meulen M, Jepsen K & Mikic B, Understanding bone strength: size isn't everything, *Bone*, 2001; 29, 101-104.
25. Hernandez CJ, Keaveny TM, A biomechanical perspective on bone quality, *Bone*, 2006; 39, 1173-1181.
26. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, et al, Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene. Results From a 3-Year Randomized Clinical Trial. *JAMA* 1999; 282:637-645.
27. Chesnut CH, Majumdar S, Newitt DC, Shields A, Van Pelt J, Laschansky E, Azira M, Kriegman A, Olson M, Eriksen EF, Mindeholm L, Effects of salmon calcitonin on trabecular microarchitecture as determined by magnetic resonance imaging: results from the QUEST study, *Journal of Bone Mineral Research*, 2005; 20, 1548-1561.
28. Zhang XH, Liu XS, Vasilic B, Wehrli FW, Benito M, Rajapakse CS, Snyder PJ, Guo XE, In vivo microMRI-based finite element and morphological analyses of tibial trabecular bone in eugonadal and hypogonadal men before and after testosterone treatment, *Journal of Bone Mineral Research*, 2008; 23, 1426-1434.
29. Folkesson J, Goldenstein J, Carballido-Gamio J, Kazakia G, Burghardt AJ, Rodriguez A, Krug R, de Papp AE, Link TM, Majumdar S, Longitudinal evaluation of the effects of alendronate on MRI bone microarchitecture in postmenopausal osteopenic women, *Bone*, 2011; 48, 611-21.
30. Krug R, Carballido-Gamio J, Burghardt AJ, Kazakia G, Hyun BH, Jobke B, Banerjee S, Huber M, Link TM, Majumdar S, Assessment of trabecular bone structure comparing magnetic resonance imaging at 3 Tesla with high-resolution peripheral quantitative computed tomography ex vivo and in vivo, *Osteoporosis International*, 2008; 19, 653-661.
31. Krug R, Stehling C, Kelley DA, Majumdar S, Link TM, Imaging of the musculoskeletal system in vivo using ultra-high field magnetic resonance at 7 T, *Investigative Radiology*, 2009; 44, 613-618.
32. Lipsitz LA, Goldberger AL, Loss of 'complexity' and aging: potential applications of fractals and chaos theory to senescence, *Journal of the American Medical Association*, 1992; 267, 1806-1809.
33. Zaia A: Osteoporosis and fracture risk: new perspectives for early diagnosis and treatment assessment. In Mattingly BE & Pillare AC (Eds.). *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Treatment*. New York, Nova Science Publishers Inc, 2009, pp. 267-290.
34. Goldberger AL, Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside, *Lancet*, 1996; 347, 1312-1314.
35. Goldberger AL, Fractal variability versus pathologic periodicity: complexity loss and stereotypy in disease, *Perspectives in Biology and Medicine*, 1997; 40, 543-

- 561.
36. Goldberger AL, Peng CK, Lipsitz LA, What is physiologic complexity and how does it change with aging and disease?, *Neurobiology of Aging*, 2002; 23, 23-26.
 37. Goldberger AL, Rigney DR, West BJ, Chaos and fractals in human physiology, *Scientific American*, 1990; 262, 43-49.
 38. Kyriazis M, Practical applications of chaos theory to the modulation of human aging: nature prefers chaos to regularity, *Biogerontology*, 2003; 4, 75-90.
 39. Cross SS, Start RD, Silcocks PB, Bull AD, Cotton DW, Underwood JC, Quantification of the renal arterial tree by fractal analysis, *Journal of Pathology*, 1993; 170, 479-484.
 40. Zaia A, Complexity, Chaos, and Fractality in Aging: Fractal lacunarity can measure physio/pathologic aging, *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 2009; 13, S217-S218.
 41. Mandelbrot BB: A Fractal's Lacunarity, and how it can be Tuned and Measured. In: *Fractals in Biology and Medicine*. Nonnenmacher TF, Losa GA, Weibel ER (Eds.). Basel, Birkhauser Press, 1993.
 42. Allain C, Cloitre M, Characterizing the lacunarity of random and deterministic fractal sets, *Physical Review A*, 1991; 44, 3552-3558.
 43. Zaia A, Fractal lacunarity of trabecular bone and magnetic resonance imaging: New perspectives for osteoporotic fracture risk assessment, *World Journal of Orthopedics*, 2015; 6, 221-235.
 44. Zaia A, Scendon P, Il futuro nella valutazione della struttura dell'osso. In: *Il futuro dell'anziano in traumatologia - L'osso dell'anziano: presente e futuro*. Giancola R, Pietrogrande L (Eds), Timeo Editore, Bologna. 2014: 25-62.
 45. Plotnick RE, Gardner RH, Hargrove WW, Prestegard K, Perlmutter M, Lacunarity analysis: A general technique for the analysis of spatial patterns, *Physical Review E*, 1996; 53, 5461-5468.
 46. Link TM, Bauer J, Kollstedt A, Stumpf I, Hudelmaier M, Settles M, Majumdar S, Lochmuller EM, Eckstein F, Trabecular bone structure of the distal radius, the calcaneus, and the spine: which site predicts fracture status of the spine best?, *Investigative Radiology*, 2004; 39, 487-489.
 47. Prouteau S, Ducher G, Nanyan P, Lemineur G, Benhamou L, Courteix D, Fractal analysis of bone texture: a screening tool for stress fracture risk?, *European Journal of Clinical Investigation*, 2004; 34, 137-142.
 48. Dougherty G, Henebry GM, Lacunarity analysis of spatial pattern in CT images of vertebral trabecular bone for assessing osteoporosis, *Medical Engineering & Physics*, 2002; 24, 129-138.
 49. Chappard C, Brunet-Imbault B, Lemineur, G, Giraudeau B, Basillais A, Harba R, Benhamou CL, Anisotropy changes in post-menopausal osteoporosis: characterization by a new index applied to trabecular bone radiographic images, *Osteoporosis International*, 2005; 16, 1193-1202.
 50. Herlidou S, Grebe R, Grados F, Leuyer N, Fardellone P, Meyer ME, Influence of age and osteoporosis on calcaneus trabecular bone structure: a preliminary in vivo MRI study by quantitative texture analysis, *Magnetic Resonance Imaging*, 2004; 22, 237-243.
 51. Cortet B, Dubois P, Boutry N, Bourel P, Cotten A, Marchandise X, Image analysis of the distal radius trabecular network using computed tomography, *Osteoporosis International*, 1999; 9, 410-419.
 52. Jordan KM, Cooper C, *Epidemiology of osteoporosis, Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2002; 16, 795-806.
 53. Raisz LG, *Screening for Osteoporosis, New England Journal of Medicine*, 2005; 353, 164-171.
 54. Olson AF, *Osteoporosis, The Nurse Practitioner*, 2007; 32, 20-27.
 55. Lentle B, Cheung AM, Hanley DA, Leslie WD, Lyons D, Papaioannou A, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, Hodsman AB, Jamal AS, Josse RG, Kaiser SM, Kvern B, Morin S, Siminoski K, Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada, *Osteoporosis Canada 2010 Guidelines for the Assessment of Fracture Risk, Canadian Association of Radiologists Journal*, 2011; 62, 243-50.
 56. Bonnick SL, *Osteoporosis in men and women, Clinical Cornerstone*, 2006; 8, 28-39. Herskind, AM; McGue, M; Iachine, IA; Holm, N; Sørensen, TI.; Harvald, B; Vaupel, JW. Untangling genetic influences on smoking, body mass index and longevity: a multivariate study of 2464 Danish twins followed for 28 years. *Human Genetics*, 1996, 98, 467-475.
 57. Fleurence RL, Iglesias CP, Johnson JM, The cost effectiveness of bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis: a structured review of the literature, *Pharmacoeconomics*, 2007; 25, 913-933.
 58. Schacht E, Dukas L, Richey F, Combined therapies in osteoporosis: bisphosphonates and vitamin D-hormone analogs, *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, 2007; 7, 174-184.
 59. Seeman E, Is a change in bone mineral density a sensitive and specific surrogate of anti-fracture efficacy?, *Bone*, 2007; 41, 308-317.
 60. Silverman SL, Cummings SR, Watts NB, Consensus Panel of the ASBMR, ISCD, and NOF. Recommendations for the clinical evaluation of agents for treatment of osteoporosis: consensus of an expert panel representing the American Society for Bone and Mineral Research (ASBMR), the International Society for Clinical Densitometry (ISCD), and the National Osteoporosis Foundation (NOF), *Journal of Bone Mineral Research*, 2008; 23, 159-165.
 61. Krug R, Burghardt AJ, Majumdar S, Link TM, High-resolution Imaging Techniques for the Assessment of Osteoporosis, *Radiologic Clinics of North America*, 2010; 48, 601-621.
 62. Burghardt AJ, Link TM, Majumdar S, High-resolution computed tomography for clinical imaging of bone microarchitecture, *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2011; 469, 2179-93.
 63. Guglielmi G, Muscarella S, Bazzocchi A, Integrated imaging approach to osteoporosis: state-of-the-art review and update, *Radiographics*, 2011; 31, 1343-64.
 64. Baum T, Dütsch Y, Müller D, Monetti R, Sidorenko I, Räh C, Rummeny EJ, Link TM, Bauer JS, Reproducibility of trabecular bone structure measurements of the distal radius at 1.5 and 3.0 T magnetic resonance imaging, *Journal of Computer Assisted Tomography*, 2012; 36, 623-6.
 65. Cohen A, Stein EM, Recker RR, Lappe JM, Dempster DW, Zhou H, Cremers S, McMahon DJ, Nickolas TL, Müller R, Zwahlen A, Young P, Stubby J, Shane E, Teriparatide for idiopathic osteoporosis in premenopausal women: a pilot study, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013; 98, 1971-1981.

Prevenzione delle cadute in pazienti con fratture da osteoporosi: approccio riabilitativo

Tiziana Nava

Liaison office Italian European League Against Rheumatism EULAR

Riassunto. Il lavoro intende illustrare il percorso riabilitativo inerente alla prevenzione delle cadute in pazienti osteoporotici con fratture. Il progetto si sviluppa in tre fasi: un programma riabilitativo, un programma mirato alla correzione della postura ed alla mobilità, un programma per prevenire le cadute. Gli interventi andranno sempre personalizzati in relazione al paziente, al fine di ottenere i migliori risultati.

Parole chiave: rischio di caduta, prevenzione, correzione della postura

Abstract. The work aims to illustrate the rehabilitation process with respect to the prevention of falls in patients with osteoporotic fractures. The project is developed in three phases: a rehabilitation program, a program aimed at correcting posture and mobility, a program to prevent falls. The interventions will always be personalized in relation to the patient, in order to obtain the best results.

Keywords: fall risk, prevention, posture correction

INTRODUZIONE

L'osteoporosi è caratterizzata da una riduzione della massa ossea accompagnata da rarefazione delle trabecole dell'osso spugnoso e da assottigliamento della corticale. Queste alterazioni comportano un aumentato rischio di fratture. Esiste una stretta relazione fra l'osteoporosi e il rischio di frattura. Risultano più esposte al pericolo le donne di età superiore ai 60 anni; la frattura più frequente è quella a livello vertebrale, seguita da quella del femore e da quella del radio; si riscontra una familiarità soprattutto per quanto concerne la frattura dell'anca; uno stile di vita sedentario, associato a dimorfismi posturali, è alla base della perdita di massa muscolare, definita nell'anziano sarcopenia, ed è motivo di possibilità di cadute; un altro elemento importante da considerare sono le malattie pregresse (scoliosi, artrosi d'anca, patologia degenerativa della cuffia dei rotatori). In generale si osserva che la presenza di una frattura può preludere ad altri episodi analoghi; ad esempio, la presenza di fratture vertebrali non solo è un fattore prognostico negativo per la comparsa di ulteriori fratture vertebrali, ma determina anche un maggior rischio di incorrere in una frattura dell'anca. Per quanto riguarda la frattura di femore il 98%

dei pazienti riferisce di aver subito una caduta, ed il 76% riporta un impatto diretto laterale sulla regione trocanterica per questa ragione si consiglia come prevenzione nelle persone anziane di porre ausili appositi definiti protettori delle anche costituiti da imbottiture poste in prossimità dei processi trocanterici all'interno della biancheria intima.

PROGETTO RIABILITATIVO

Il progetto si sviluppa in varie fasi:

1. all'inizio un programma riabilitativo che coinvolga le funzioni motorie, con esercizi finalizzati al miglioramento dello stimolo osteogenico e funzionale (ipocinesia, ipostenia) e con esercizi antalgici;
2. in seguito un programma mirato alla correzione della postura, alla mobilità, alla deambulazione, all'equilibrio e alla sicurezza durante i trasferimenti;
3. infine un programma per migliorare e per prevenire le cadute.

METODOLOGIA TERAPEUTICA

La strategia metodologica si differenzia in base all'intensità del dolore. Un altro dato importante, che non va sottovalutato, è la disponibilità del paziente ad intraprendere un

percorso riabilitativo spesso faticoso, sconosciuto, con obiettivi di difficile comprensione; la scelta di protocolli riabilitativi deve essere personalizzata e vedere sempre al centro il paziente, senza la cui collaborazione le possibilità di successo sono scarse.

OBIETTIVI DEL PROGRAMMA RIABILITATIVO

Ridurre il dolore

Potenziare la muscolatura estensoria del rachide

Prevenire e/o ridurre le retrazioni muscolo-tendinee

Ridurre le limitazioni articolari

Potenziare la respirazione

Migliorare le reazioni di equilibrio

Prevenire ulteriori fratture

Controllo posturale

Correggere gli schemi motori errati e/o crearne di corretti o alternativi

Educare a corrette norme igieniche di vita.

RUOLO DEL DOLORE

Nelle fratture vertebrali il dolore ha localizzazione in genere mal definita e può essere riferito ad aree anche distanti dall'effettiva sede di lesione, questo fa sì che la persona addotti posizioni antalgiche al fine di alleviare il dolore e poter compiere la gestualità tipica del quotidiano.

Modificazioni posturali

Questa situazione porta a vere e proprie modificazioni posturali in una continua evoluzione alla ricerca di posizioni funzionali che nel tempo si fissano in patologie accessorie. La persona si presenta in posizione di flessione anteriore e rotazione del rachide a livello del tratto dorsale e cervicale, le vertebre lombari si verticalizzano perdendo la fisiologica curva lordotica, il bacino va in anteroversione, le ginocchia si flettono per permettere allo sguardo di recuperare un campo visivo minimamente accettabile. A livello degli arti si crea una dismetria causata dalla rotazione del corpo, che porta inevitabilmente ad un'alterazione del carico; inoltre un arto risulta essere maggiormente ruotato esternamente rispetto all'altro creando una camminata disomogenea. Il risultato di questo assommarsi di manifestazioni è la limitazione delle attività quotidiane, l'aumento degli intervalli di riposo a letto e un generale peggioramento della qualità di vita.

La letteratura specifica e l'esperienza suggeriscono di articolare l'intervento in quattro diversi momenti:

1. una prima fase è dedicata a tecniche di

massaggio (linfodrenaggio, manipolazione della fascia, massaggio connettivale, massaggio classico), per permettere al paziente di abituarsi ad una manualità estranea rivolta al suo corpo dolente unita al beneficio dell'applicazione della tecnica stessa. La scelta della strategia di tali tecniche dipende dalla situazione patologica in cui si trova il paziente: in presenza di edema si applicherà un linfodrenaggio, in presenza di contratture circoscritte il massaggio della fascia;

2. una seconda fase è dedicata all'analisi del danno secondario, che può essere collocato anche distante sia in termini temporali che patologici dalla sede di lesione; l'intervento diventa condizione necessaria per recuperare in un percorso a ritroso tutte le alterazioni strutturate gradualmente nel tempo: ad esempio per il corretto recupero dell'estensione delle ginocchia si userà il concetto Maitland, la tecnica Mulligan o facilitazioni neuromuscolari; per la rotazione del corpo a livello cervicale e dorsale tecniche dolci quali il pompaggio e le mobilizzazioni passive; la tempistica ha come filo conduttore il dolore, la modalità deve essere lenta e precisa nel gesto, così da evitare tensioni troppo intense sui muscoli e sollecitazioni eccessive a livello articolare; fondamentale è il mantenimento di un rigoroso allineamento sul piano assiale dei segmenti scheletrici mobilizzati. Il kinesio taping è una metodica utile che garantisce una serie di movimenti liberi, sfruttando il concetto dell'esterocezione e della propiocezione, che ben si colloca sui distretti muscolo-scheletrici che hanno perso la memoria gestuale per la presenza di dolore protratto per un lungo tempo

3. nella terza fase ci si avvale delle tecniche posturali; risulta chiaro come a questo livello possano accedere pazienti che collaborano attivamente sia su un piano cognitivo che a livello fisico grazie ad un buon rapporto con il proprio corpo. Se i pazienti sono consapevoli del percorso terapeutico, esso acquista un significato non solo riabilitativo in senso stretto, ma rientra in un processo più ampio dove si modificano complessi sistemi neurofisiologici necessari per ripristinare schemi motori corretti e creare le condizioni per una postura migliore rispetto alla situazione di partenza.

4. la quarta fase prevede una serie di esercizi fisici che vanno acquisiti con il fisioterapista e eseguiti periodicamente a casa, in quanto

è stato dimostrato che tale prassi terapeutica ha un'azione antalgica nei soggetti affetti da osteoporosi e migliora il benessere psicologico.

- esercizi di stretching sia settoriali che globali attivi sono utili sia per l'incremento della massa ossea, sia per ottenere un allungamento di alcune catene muscolari che dal test di valutazione risultano accorciate, contribuendo a creare tensioni eccessive in altri distretti corporei; il tutto deve avvenire in modo fisiologicamente compatibile con le condizioni del paziente
- esercizi per la stabilizzazione vertebrale intersegmentaria e globale
- esercizi finalizzati a costruire un apparato neuromuscolare adeguato per proteggere la colonna vertebrale da eventuali danni prodotti da eccessive sollecitazioni meccaniche quotidiane, ad esempio il mantenere posizioni troppo a lungo o compiere movimenti ripetuti sempre nelle stesse direzioni.
- Gli esercizi Mckenzie sono finalizzati, principalmente a prevenire ricadute dolorose e ad intervenire in maniera efficace e tempestiva non appena ricompaiono i primi sintomi dolorosi; tale programma risulta molto efficace per il completo recupero dell'articolazione vertebrale e delle articolazioni periferiche, condizione necessaria per garantire un buon funzionamento delle suddette strutture.
- Esercizi per l'equilibrio grazie all'uso di apposite tavolette in quanto la postura flessa, che spesso si sviluppa nelle persone anziane, sposta il baricentro più vicino al loro limite di stabilità.
- L'applicazione della metodica del Tai Chi che, oltre agli effetti sulla BMD, induce un miglioramento dell'equilibrio e della coordinazione riducendo il rischio di caduta.
- Bone School (scuola dell'osso), che si ispira al programma della Back School con alcune modifiche. Ideatore della Back School è A. White, che negli ultimi 20 anni ha diffuso in tutto il mondo un programma di prevenzione e trattamento delle algie vertebrali. Le esperienze di Back School sono, attualmente, moltissime nel mondo e hanno come obiettivo la finalità educativo-preventiva, l'esercitazione di gruppo (proseguita anche a domicilio), il controllo periodico dei pazienti e la

ricerca di una partecipazione attiva degli stessi alla gestione della propria patologia.

- Gli esercizi rivolti al miglioramento della deambulazione, dell'equilibrio, del cammino veloce, della coordinazione, della resistenza e della forza a trasportare pesi, sono fondamentali e diventano parte di un intervento diversificato per rivolgersi a tutti i fattori di rischio delle cadute.
- Le autoposture sia in carico che in scarico: le prime hanno il compito di allungare le catene muscolari accorciate con un lavoro in eccentrica e di accorciare quelle allungate in concentrica, le seconde oltre a svolgere un lavoro di armonizzazione posturale, intervengono sui meccanismi dell'equilibrio e della stabilità.
- Esercizi ergonomici, utili per acquisire le posizioni corrette frequentemente adottate durante l'attività quotidiana, per eseguire in modo funzionale movimenti ripetuti, che spesso producono sovraccarichi dolorosi sulle strutture della colonna vertebrale. E' indispensabile eseguire questi esercizi tutti i giorni e, se necessario, più volte al giorno: il paziente deve essere messo nelle condizioni di effettuare consapevolmente la scelta più adeguata dell'esercizio in relazione alla localizzazione, all'intensità e alla prevenzione del dolore.

TEMPISTICA RELATIVA ALL'OBIETTIVO

L'obiettivo che si deve raggiungere è distinto in due momenti a breve e a lungo termine:

- quello immediato consiste nel ricreare una postura con un asse corporeo compatibile con le problematiche generali della persona; nel caso dell'esempio citato, alla persona verrà ridotta la cifosi dorsale, la cervicale sarà riposizionata, a livello lombare si agirà incrementando la curva, le ginocchia verranno estese e la rotazione del corpo sarà contrastata e ripristinata.
- l'obiettivo a lungo termine consiste sia nel mantenere le correzioni acquisite, con esercizi atti a migliorare la postura, sia in un programma più specifico e articolato a livello prettamente mentale, dove l'acquisizione dei complessi schemi neurofisiologici si traducano in un processo autoeducazionale continuo, condizione per prevenire le posture antalgiche, favorendo ulteriori fratture vertebrali, e per evitare il riproporsi dei vecchi schemi posturali. La paziente, quindi, oltre a ritrovare una corretta posizione sui diversi piani, impara a mantenerla con

esercizi specifici, contrasta la flessione dorsale causata dalla frattura, e modifica le posture errate antecedenti alla patologia.

INDICAZIONI ALLA PREVENZIONE DELLE FRATTURE VERTEBRALI

Uno studio di Myers valuta il rischio di frattura vertebrale (L2) in funzione del tipo di attività e della BMD. Da questo studio risulta evidente come una serie di attività effettuate in modo non appropriato aumentino considerevolmente il rischio di frattura a livello della seconda vertebra lombare. Si ripropongono di seguito alcuni dati interessanti:

- il carico calcolato in percentuale al peso corporeo in stazione eretta è pari al 41, contro il 65% nell'identica posizione con tronco flesso a 30° ,
- trasportare un peso di 8Kg mantenuto vicino al corpo o a braccia estese in percentuale comporta un aumento del carico del peso corporeo da 74 a 230,
- trasportare un peso di 18 Kg. con il tronco flesso di 30° e con le braccia estese,
- il sollevamento di un peso di 15 Kg dal pavimento senza flettere braccia e ginocchia porta il carico del peso corporeo a 319 Kg.

BIBLIOGRAFIA

- Basset CA. Biological significance of piezoelectricity, *Calcif Tiss Int* 1971;1:252-72.
- Frost HM. The Mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporosis and the bone mass effects of mechanical and non-mechanical agents, *Bone Miner* 1987;2:73-85.
- Frost HM. The role of changes in mechanical usages set points in the pathogenesis of osteoporosis, *J Bone Miner Res* 1992;7:253-61.
- Vico L., Collet P., Guignandon A., Lafage-Proust M.H., end al Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts, *Lancet* 2000;355:1607-11.
- Todd JA,, Robinson RJ. Osteoporosis and exercise, *Postgrad MedJ* 2003;79:320-23.
- Vladimarsson O., Kristinsson JO., Stefansson SO., end al Lean mass and physical activity as predictors of bone mineral density in 16-20-year old women, *J Intern Med* 1999;245:489-96.
- Janz KF., Burns TL., Torner JC., Levy SM., end al Physical activity and bone measures in young children: the Iowa bone development study, *Pediatrics* 2001;107:1387-93.
- Heinonen A., Sievenen H., Kannus P. et al. High-impact exercise and bones of growing girls: a 9-month controlled trial, *Osteoporos Int* 2000;11:1010-7.
- Lloyd T., Beck TJ., Lin HM. end al Modifiable determinants of bone status in young women, *Bone* 2002;30:416-21.
- Fuchs RK., Bauer JJ., Snow CM. Jumping improves hip and lumbar spine bone mass in prepubescent children: a randomised trial, *J Bone Miner Res*2001;16:148-56.
- Mac Kelvie KJ., Khan KM., Petit MA. end al A school-based exercise intervention elicits substantial bone health benefits: a 2-year randomised controlled trial in girls, *Pediatrics* 2003; 112: 447.
- Puntilla E., Kroger H., Lakka T., Honkanen R. and Tuppurainen M. Physical activity in adolescence and bone density in peri-and postmenopausal women: a population-based study, *Bone* 1997;21:363-67.
- Hernandez CJ., Beauprè GS. and Carter DR. A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis, *Osteoporos Int* 2003;14:843-7.
- Bassey EJ., Ramsdale SJ. Weight-bearing exercise and round reaction forces: a 12-month randomized controlled trial of effects on bone mineral density in healthy postmenopausal women, *Bone* 1995; 16:469-76.
- Bravo G., Gauthier P., Roy PM., Payette H. et al. Impact of 12-month exercise program on the physical and psychological health of osteopenic women, *J Am Geriatr Soc*1996; 44:756-62.
- Chow R., Harrison JE., Notarius C. Effect of two randomised exercise programmes on bone mass of healthy postmenopausal women, *BMJ* 1987; 295:1441-44.
- Ebrahim S., Thompson PW., Baskaran V., Evans K. Randomised placebo-controlled trial of brisk walking in the prevention of postmenopausal osteoporosis, *Age Ageing* 1997; 26:253-260.
- Nelson ME., Fiatarone A., Morganti CM., Trice I., end al Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fracture: a randomised controlled trial, *JAMA* 1994; 272:1909-14.
- Grove KA., Londeree BR. Bone density in postmenopausal women: high impact vs low impact exercise, *Med Sci Sports Exerc* 1992; 24:1190-94.
- Chien MY., Wu YT., Hsu AT., Yang RS., Lai JS. Efficacy of a 24-week aerobic exercise program for osteopenic postmenopausal women, *Calcif Tissue Int* 2000; 67:443-48.
- Kemmler W., Engelke K., Weineck J., Hensen J., Kalender W. The Erlangen fitness osteoporosis prevention study: a controlled exercise trial in early postmenopausal women with low bone density. First-year results, *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:673-82.
- Bonaiuti D., Shea B., Iovine R., Negrini S. end al Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women (Cochrane Review), In: *The Cochrane Library*; Issue 4, 2003. Chichester, UK:John Wiley & Sons, Ltd.
- Kohrt WM., and Birge SJJ. Differential effects of estrogen treatment on bone mineral density of the spine, hip, wrist and total body in the late postmenopausal women, *Osteopor Int* 1995;5:150-55.
- Prince RL., Smith M., Dick IM., Price RI. end al Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy, *New Engl J Med* 1991;325:1189-95.
- Cheng S., Spila S., Taaffe DR., Puolakka J and Suominen H. Change in bone mass distribution induced by hormone replacement therapy and high-impact physical exercise in post-menopausal women, *Bone* 2002;31:126-35.
- Milliken LA., Going SB., Houtkooper LB., Flint-Wagner HG. end al Effects of exercise training on bone remodelling, insulin-like growth factors, and bone mineral density in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy, *Calcif Tissue Int* 2003; 72:478-84.

- Li Cy., Jee WS., Chen JL., Mo A. et al Estrogen and "exercise" have a synergistic effect in preventing bone loss in the lumbar vertebra and feral neck in the ovariectomized rat, *Calcif Tissue Int* 2003;72:42-9.
- Beverly MC., Rider TA., Evans MJ. et al Local bone mineral response to brief exercise that stresses the skeleton, *BMJ* 1989;299:233-5.
- Chow R., Harrison J., Dorman J. Prevention and rehabilitation of osteoporosis program: exercise and osteoporosis, *Int J Rehabil Res* 1989;12:49-56.
- Hartard M., Haber P., Ileva D. et al. Systematic strength training as a model of therapeutic intervention. A controlled trial in postmenopausal women with osteopenia, *Am J Phys Med Rehabil* 1996;75:21-8.
- Chien MY., Wu YT., Hsu. AT et al. Efficacy of a 24-week aerobic exercise program for osteopenic postmenopausal women, *Calcif Tissue Int* 2000;67:443-8.
- Iwamoto J., Takeda T., Ichimura S. Effect of exercise training and detraining on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis, *J Orthop Sci* 2001;6:128-32.
- Villareal DT., Binder EF., Yarasheski KE. et al. Effects of exercise training added to ongoing hormone replacement therapy on bone mineral density in frail elderly women, *JAGS* 2003;51:985-90.
- Kujala UM., Kaprio J., Kannus P., Sarna S., Koskenvuo M. Physical activity and osteoporotic hip fracture risk in men, *Arch Intern Med* 2000; 160:705-8.
- Gillespie LD., Gillespie WJ., Robertson MC. et al. Interventions for preventing falls in the elderly people (Cochrane Review), In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003.
- Braith RW., Mills RM., Welsh MA. et al Resistance exercise training restores bone mineral density in heart transplants recipients, *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1471-7.
- Braith RW., Magyari PM., Fulton MN. et al Resistance exercise training and alendronate reverse glucocorticoid-induced osteoporosis in heart transplant recipients, *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1082-90.
- Mitchel MJ., Baz MA., Fulton MN., Lisor CF., Braith RW. Resistance training prevents vertebral osteoporosis in lung transplant recipients, *Transplantation* 2003;76:557-62.
- Robinson RJ., Krzywicki T., Almond L. et al Effect of lo-impact exercise program on bone mineral density in Crohn's disease : a randomized controlled trial, *Gastroenterology* 1998;115:36-41.
- Cooper C., Campion G., Melton. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection, *Osteoporosis Int* 1992; 2:285-289.
- Dutch Guidelines: Osteoporose Tweede Herzene Richtlijn, 2002, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Utrecht. ISBN 90-76906-23-8.
- Braithwaite RS, Col NF, Wong JB. Estimating hip fracture morbidity, mortality and costs, *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:364-70.
- Yoshimura N. Exercise and physical activities for the prevention of osteoporotic fractures: a review of the evidence; *Nippon Eiseigaku Zasshi* 2003 Sep, 58(3):328-37.
- Kristine Legters, Gannon University, Pennsylvania (Usa). Paura di cadere. Il Fisioterapista 1 Gennaio-Febbraio 2003.
- Kanari Y., Yasumura S. Preventive strategy of fall for the prevention of fractures in older people: a review of the evidence, *Nippon Eiseigaku Zasshi* 2003 Sep, 58(3):347-56.
- Cosio-Lima LM., et al Effects of physioball and conventional floor exercises on ear, phase adaptations in back and abdominal core stability and balance in women, *J Strength Cond Res.* 2003 Nov; 17(4): 721-5.
- Lord Sr., Castell S., et al The effect of group exercise on physical functioning and falls frail older people living in retirement villages: a randomized, controlled trial, *J Am Geriatr Soc.* 2003 Dec.; 51(12): 1685-92.
- Barnett A., Smith B. et al Community-based group exercise improves balance and reduces falls in at-risk older people: a randomised controlled trial, *Age Ageing* 2003 Jul; 32(4): 407-14.
- Van Tulder MW. et al Behavioral treatment for chronic low back pain. A systematic review, *Spine* 2000;25(20):2688-2699.
- Bennell K., klan K., McKay H. The role of physiotherapy in the prevention and treatment of osteoporosis: *Manual Therapy* 2000 : 5 (4); 198-213.
- Sinaki M., et al Efficacy of non-loading exercise in prevention of vertebral bone loss in postmenopausal women: a controlled trial, *Mayo Clin. Proc.* 64: 762-9. 1989.
- Sinaki M., Mikkelsen BA. (1984) Postmenopausal spinal osteoporosis: flexion versus extension exercises, *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 65: 593-6.
- Panjabi M.M. The stabilizing system of the spine Part 1 Function, dysfunction., Adaptation and enhancement. *J. of spinal disorders* vol.5 n.4, pp 383-389 1992.
- MCKezie R.A. Prendersi cura della propria schiena, Spinal Publication 1992.
- Hodges P.W., et al Contraction of the human diaphragm during rapid postural adjustments *J. of Physiology*, 1997 505.2, pp 539-548.
- O'Sullivan P.B., et al Evaluation of specific stabilizing exercise in the treatment of chronic low-back pain with radiologic diagnosis of spondylolysis or spondylolisthesis, *Spine* vol.22, n.24, pp 2959-2967 1997.
- Hodges P.W., Richardson C.A. Feedforward contraction of transversus abdominis is not influenced by the direction of arm movement *Exp. brain res* (1997) 114: 362-370.
- Hodges P.W., Richardson C.A. Contraction of the abdominal muscles associated with movement of the lower limb, *Physical Therapy* 1997;77(2):132-42 discussion 142-4.
- Hodges P.W., et al Contractions of specific abdominal muscles in postural tasks are affected by respiratory maneuvers, *J Appl Physiol*, 1997 Sep;83(3):753-60.
- Hides J.A., et al Multifidus muscle recovery is not automatic after resolution of acute first-episode low-back pain, *Spine* vol.21 n.23 pp 2763-69 1996.
- Hodges P.W., Richardson C.A. Inefficient muscular stabilization of the lumbar spine associated with low back pain, *Spine* vol 21 n.22 pp 2640-50 1996.
- Hides J.A., et al Evidence of lumbar multifidus muscle wasting ipsilateral to symptoms in patients with acute/subacute low-back pain, *Spine* vol.19 n.2 pp 165- 172 1994.
- Donelson R. et al A prospective study of centralization of lumbar and referred pain. A predictor of symptomatic discs and annular competence, *Spine*, 1997 May 15;22(10):1115-22.

- Donelson R. et al. Pain response to sagittal end-range spinal motion. A prospective, randomized, multicentered trial. *Spine*, 1991 Jun;16(6 Suppl):S206-12.
- McKenzie R.A. Manual correction of sciatic scoliosis, *N Z Med J*, 1972 Sep;76(484):194-9.
- Sinaky M., et al. Reducing the risk of falls through proprioceptive dynamic posture training in osteoporotic women with kyphotic posturing: a randomized pilot study, *Am J Phys Med Rehabil*, 2002 Apr;81(4):241-6.
- Panjabi M.M. The stabilizing system of the spine. Part 2 Neutral zone and instability hypothesis. *J. of spinal disorders*, vol 5 n.4, pp 390-397 1992.
- A. FAAS Exercises :which ones are worth trying, for which patients, and when? *Spine* 1996: 21 (24); 2874-9.
- Richardson CA. and G.A. Jull. Muscle control-pain control. What exercises would you describe? *Manual therapy*, 1995;1(1):2-10.
- McKenzie R.A. The lumbar spine- mechanical diagnosis and therapy, Spinal Publications 1981.
- Wolff J. *Das Gesetz der Transformation der Knochen*. Verlag Hirshwald, Berlin 1892.
- I. <http://www.osteofound.org/>

Attività motoria e fisiopatologia dell'apparato osteoneuromuscolare

Pietro Scendoni, Valerio Moretti, Valentina Di Donna

UOSD Riabilitazione e Recupero Funzionale, POR INRCA Fermo

Riassunto. Il lavoro vuole evidenziare come l'attività fisica abbia un effetto positivo per l'apparato neuro-osteomuscolare durante l'intero arco della vita. Sarcopenia, osteopenia ed osteoporosi risultano inoltre correlate tra loro in relazione al fatto che il tessuto osseo e quello muscolare possono essere considerati quali un'unica entità, la "musclebone unit".

Parole chiave: attività motoria, apparato osteo-neuro-muscolare

Abstract. The work aims to highlight how physical activity has a positive effect on the neuro-osteomuscular system during the entire span of life. Sarcopenia, osteopenia and osteoporosis are related to each other in relation to the fact that bone tissues and muscles may be regarded as a single entity, the "musclebone unit".

Keywords: physical activity, osteo-neuro-muscular system

Nella prevenzione delle patologie dell'apparato osteo-neuro-muscolare è indispensabile occuparsi dell'attività motoria, dello stile di vita e dell'alimentazione. L'OMS ha indicato nella pratica costante di una attività fisica, un mezzo ottimale per la prevenzione di malattie degenerative Osteoarticolari^[1]. L'apparato osteo-neuro-muscolare può essere considerata come una unità funzionale motoria costituita da una sinergia/interazione tra 3 componenti: il sistema nervoso, il muscolo e l'osso^[2,3].

La forza e la massa muscolare diminuiscono con l'invecchiamento, di conseguenza, la perdita di massa e solidità ossea nella popolazione in postmenopausa e anziana, può dipendere anche dalla riduzione della forza muscolare applicata alle ossa^[2,3,4,5]. La sedentarietà è considerata da autorevoli studi, una delle 10 principali cause di morte e disabilità ed il 2° fattore di rischio per la salute dopo il fumo. OMS calcola che nel mondo occidentale, il 60-80% della popolazione adulta conduce una vita sedentaria^[1]. Da recenti studi le condizioni croniche per le quali l'attività fisica ha un effetto positivo sono l'Osteopenia/osteoporosi, la Sarcopenia, il Diabete, l'obesità, l'ipertensione, le malattie cardiovascolari, i Tumori, l'aterosclerosi^[4]. L'attività fisica ha effetti positivi contro l'invecchiamento muscolo/scheletrico se svolta con regolarità ed efficacia durante tutto l'arco della vita di un

soggetto^[4,11]. Numerosi studi hanno dimostrato rapporti, statisticamente significativi, tra l'attività fisica ed un ridotto rischio di fratture da osteoporosi^[5,6]. Tale attività risulta essere determinante in età giovanile cioè nel periodo in cui il tessuto osseo risponde attivamente alle sollecitazioni ed è in grado di determinare un incremento della densità minerale ossea. Negli adolescenti e nei giovani adulti, l'attività fisica possiede un valore determinante per il raggiungimento ed il mantenimento del picco di massa ossea ma l'esercizio fisico assume un ruolo molto importante per lo sviluppo ed il mantenimento del tessuto osseo durante tutto l'arco della vita. In età menopausale, l'esercizio fisico attenuerebbe la perdita di tessuto osseo che si accompagna alla riduzione del tasso di estrogeni. L'esercizio fisico, perciò, associato ad un normale livello di estrogeni, in una donna di età compresa tra 20 e 30 anni, può essere determinante nel ridurre il rischio di osteoporosi in età avanzata^[8]. L'attività sportiva fatta durante l'età evolutiva crea un bagaglio motorio formato da abilità, capacità condizionali e coordinative che portano a uno sviluppo armonioso dell'individuo oltre che di promuovere in ogni bambino il controllo progressivo e finalizzato del comportamento motorio^[8]. Altri effetti dell'esercizio fisico sul sistema nervoso centrale sono il miglioramento

dell'umore, della sensazione di benessere, e un miglior controllo dell'ansia e della depressione. Da alcuni anni si sta studiando approfonditamente la perdita di massa e forza muscolare associata all'invecchiamento: la sarcopenia^[12]. Mentre originariamente con il termine sarcopenia si intendeva una perdita generalizzata della massa muscolare, oggi, convenzionalmente si intende una perdita di massa muscolare inferiore di 2 deviazioni standard rispetto a quella di una persona giovane adulta^[12]. Sarcopenia equivale, per il muscolo, a ciò che si vuole intendere con i termini osteopenia e osteoporosi per l'osso^[2,11,12]; tale disturbo è strettamente correlato alla perdita di massa ossea. Infatti, il tessuto osseo e quello muscolare sono fortemente interconnessi ed il processo di invecchiamento che interessa uno dei due tessuti compromette quasi necessariamente il buon trofismo dell'altro^[9]. La condivisione del microambiente in cui i due tessuti svolgono la loro azione ne garantisce una stretta interdipendenza. Da un punto di vista biomeccanico e strutturale: si muovono in maniera sincrona secondo l'informazione genetica, che leggono e condividono, e gli stimoli ambientali che ricevono, costituendo un'unica entità, la "musclebone unit"^[9,10].

and the expression of autocrine and systemic growth factors by muscle in response to stretch and overload. *J Anat.* 1999;194:323-334.

10. Balagopal P, Proctor DN, Nair KS. Sarcopenia and hormonal changes. *Endocrine.* 1997;7:57-60.
11. Brown M, Hasser EM. Complexity of age-related change in skeletal muscle. *J Gerontol Biol Sci.* 1996;51A:B117-B123.
12. Taylor J. Marcell Sarcopenia: Causes, Consequences, and Preventions. *Journal of Gerontology:* 2003, Vol. 58A, No. 10, 911-916. Review Article

BIBLIOGRAFIA

1. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement Online 2000 March 27-29; 17(1): 1-36
2. Morley JE. Sarcopenia: diagnosis and treatment. *JNHA.* 2008;
3. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* 1997; 27:990S-991S.
4. Hughes VA, Frontera WR, Roubenoff R, Evans WJ, Fiatarone-Singh MA. Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:473-481
5. Visser M, Kritchevsky SB, Goodpaster BH, et al. Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:897-904.
6. Sugawara J, Miyachi M, Moreau KL, Dinenna FA, DeSouza CA, Tanaka H. Age-related reductions in appendicular skeletal muscle mass: association with habitual aerobic exercise status. *Clin Physiol Func Imag.* 2002;22:169-172.
7. Gallagher D, Ruts E, Visser M, et al. Weight stability masks sarcopenia in elderly men and women. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2000;279:E366-E375.
8. Kohrt WM, Malley MT, Dalsky GP, Holloszy JO. Body composition of healthy sedentary and trained, young and older men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 1992;24:832-837.
9. Goldspink G. Changes in muscle mass and phenotype

Terapia farmacologia convenzionale delle artriti croniche in età senile

Nazzarena Malavolta, Elisa Rossi

Reumatologia, Policlinico S.Orsola-Malpighi, Bologna

Riassunto. Il lavoro si propone di illustrare gli effetti dell'età di insorgenza dell'artrite reumatoide sulla prognosi della malattia stessa. Sono evidenziate le condizioni che rendono potenzialmente difficile la decisione terapeutica nei pazienti anziani con AR, quali la presenza di comorbidità, l'incertezza riguardo alla sicurezza dei trattamenti, il maggiore rischio di complicazioni correlate alla terapia, la minore risposta al trattamento causata dalla lunga durata della malattia. Si evidenzia infine la necessità di ulteriori studi per approfondire l'efficacia e la sicurezza dei farmaci DMARDs nei pazienti anziani.

Parole chiave: artrite reumatoide, anziani, farmaci DMARDs

Abstract. The paper aims to illustrate how the onset age of rheumatoid arthritis affect the prognosis of the disease itself. The conditions that may complicate treatment decisions in elderly patients with RA, such as presence of comorbidities, uncertainty about the safety of the treatment, greater risk of complications related to the therapy, lower treatment response caused by long-term of the disease are highlighted. The need for further studies is pointed out in order to investigate the effectiveness and safety of DMARDs drugs in elderly patients.

Keywords: rheumatoid arthritis, elderly, DMARDs

L'Artrite Reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica che causa distruzione articolare e disabilità funzionale. L'incidenza e la prevalenza dell'AR aumentano con l'età e circa un terzo dei casi manifesta i primi sintomi dopo i 60 anni, in questo caso la malattia prende il nome di Artrite Reumatoide ad esordio senile (Elderly-Onset EORA). Inoltre, una quota significativa di pazienti con AR ad esordio in età giovanile (younger-onset YORA) raggiungeranno l'età senile, pertanto un numero importante di pazienti con AR in questa fascia di età ha necessità di ricevere un trattamento appropriato. Se la forma EORA abbia una prognosi migliore rispetto alla YORA è ancora fonte di dibattito. In un'era in cui il trattamento dell'AR è più aggressivo rispetto al passato è importante studiare gli effetti che l'età di inizio della malattia ha sulla prognosi della malattia stessa. Alcuni studi hanno dimostrato che la prognosi è simile nelle due forme, in termini di progressione radiografica e disabilità fisica. Altri suggeriscono che la forma EORA sia peggiore a causa della presenza di comorbidità (malattie cardiovascolari, BPCO, neoplasie, ecc.) che

predispongono ad una maggiore compromissione funzionale e agli effetti avversi dei farmaci. In aggiunta, i pazienti anziani con YORA possono manifestare altre comorbidità secondarie alla malattia di lunga data^[1].

Uno studio canadese recentemente pubblicato ha dimostrato che i pazienti con EORA hanno un DAS 28 e HAQ al baseline e a 12 mesi peggiore rispetto a YORA, ma nonostante le differenze nel trattamento, non ci sono variazioni in DAS 28 e HAQ dopo 12 mesi tra le due forme. Questo suggerisce che il decorso della malattia può non essere diverso nella forma older e younger. Tuttavia, l'aumento dell'età, il sesso femminile e un DAS 28 alto al baseline sembrano avere una prognosi peggiore a 12 mesi come DAS 28. Quindi i pazienti con EORA sembrano avere un fenotipo peggiore in termini di attività di malattia, danno radiologico e funzionale, ma rispondono in modo simile al trattamento che nella popolazione esaminata era caratterizzato da utilizzo di steroidi e DMARDs e minore prescrizione di biologici rispetto ai pazienti con YORA^[2]. È importante sottolineare che il sesso ha un effetto sull'attività di malattia e sul

raggiungimento degli outcomes, infatti il sesso femminile risponde in modo peggiore alla terapia con DMARDs, in particolare al methotrexato (MTX), e quindi il sesso ha una maggiore influenza sulla remissione DAS 28 rispetto all'età e al valore basale di DAS 28^[3].

Le principali linee guida internazionali e regionali raccomandano di iniziare il trattamento con un DMARD il più precocemente possibile, in particolare entro 3 mesi dalla diagnosi. Nonostante questo la maggior parte degli studi presenti in letteratura mostra che numerosi pazienti con EORA non ricevono un trattamento adeguato e che ricevono trattamenti con biologici o trattamenti in combinazione meno frequentemente dei pazienti con YORA, a parità di durata, severità e attività di malattia^[1,4]. La presenza di comorbidità, l'incertezza riguardo alla sicurezza dei trattamenti, il maggiore rischio di complicazioni correlate alla terapia, la minore risposta al trattamento causata dalla lunga durata della malattia, la minore esperienza nel trattare aggressivamente il paziente anziano, sono tutte condizioni che rendono potenzialmente difficile la decisione terapeutica nei pazienti anziani con AR^[1].

E' doveroso sottolineare che i dati riguardanti il trattamento dei pazienti con EORA sono molto limitati, perchè è complesso arruolare pazienti anziani negli RCTs convenzionali, pertanto dati che riguardano l'efficacia e la tossicità dei DMARDs e dei farmaci biologici è scarsa nei pazienti anziani. Recentemente è stato dimostrato che in pazienti con EORA un'opportuna strategia terapeutica porta a benefici significativi in termini di low-disease activity, remissione funzionale e strutturale^[5] e che è importante nella pratica clinica quotidiana trattare gli effetti collaterali del MTX di routine per aiutare i pazienti a non assumere la terapia in modo discontinuo^[6].

Gli obiettivi del trattamento di EORA sono gli stessi dei pazienti più giovani; controllare le manifestazioni cliniche, prevenire il danno strutturale, preservare la funzione articolare, ridurre la mortalità. Nell'età anziana la presenza di comorbidità, l'aumento della percentuale degli eventi avversi dei farmaci e la presenza di interazioni farmacologiche richiede specifiche scelte terapeutiche.

La polifarmacoterapia nel soggetto anziano può contribuire ad alterare il metabolismo dei DMARDs e contribuire all'alta incidenza di tossicità o di eventi avversi. Inoltre i cambiamenti del metabolismo ed eliminazione del farmaco correlati all'età devono essere considerati quando si prescrive un DMARD in

pazienti con età > 60 anni, principalmente a causa dell'aumentato rischio di eventi avversi e di tossicità^[7]. La terapia convenzionale delle artriti nell'anziano comprende farmaci sintomatici e farmaci DMARDs (disease-modifying antirheumatic drugs). I farmaci sintomatici sono i FANS e i glucocorticoidi (GC). I FANS sono efficaci nel ridurre il dolore e la rigidità nei pazienti con AR, ma il loro utilizzo nell'età senile è limitato a causa delle comorbidità e degli effetti collaterali (in particolare aumentato rischio cardiovascolare, aumentato rischio di ulcera, sanguinamento, perforazione e occlusione intestinale, tossicità renale)^[8]. Il ruolo della terapia con GC nell'AR rimane controverso. Gli effetti a breve termine sui sintomi e i probabili effetti a medio termine sulla ridotta progressione del danno strutturale sono controbilanciati dalla comparsa di numerosi eventi avversi. In particolare la terapia con GC è associata a diabete, scompenso cardiaco e infarto miocardico, glaucoma, cataratta, osteoporosi: questi effetti collaterali sono comuni nel paziente anziano^[9].

I farmaci che modificano il corso naturale dell'AR (prevenire il danno articolare e migliorare la funzionalità) sono conosciuti come DMARDs (methotrexato, leflunomide, antimalarici, sulfasalazina, sali d'oro, ciclosporina, azatioprina). Questi farmaci variano ampiamente per tipo, meccanismo d'azione, profilo di efficacia e tossicità.

L'utilizzo di terapie di combinazione, con o senza GC, è stato dimostrato essere superiore rispetto alla monoterapia in alcuni studi ed è comune nella pratica clinica attuale^[10].

I primi utilizzi del MTX in AR risalgono al 1950, ma è negli anni '80 che diversi trials clinici confermano la sua efficacia e sicurezza nella patologia articolare e da allora è il farmaco più utilizzato a livello mondiale per il trattamento dell'AR^[11]. Il MTX ha il vantaggio di avere un veloce inizio di azione, se paragonato agli altri DMARDs, e rallentare la progressione radiografica. MTX può essere somministrato per via sc, im o per os con buona biodisponibilità^[12]. E' metabolizzato dal fegato e a livello intracellulare in metaboliti attivi che possono rimanere nei tessuti per un periodo prolungato di tempo e possono essere riconvertiti in MTX. Ai dosaggi utilizzati per trattare l'AR, MTX ha una vita media di 3-10 ore e la maggior parte del farmaco è eliminato per escrezione renale e il resto tramite la bile. I principali effetti collaterali sono a carico dell'apparato gastrointestinale (nausea, vomito, dolore addominale, diarrea, epatotossicità, ulcere

orali), dell'apparato respiratorio (pneumopatia interstiziale), disordini ematologici (leucopenia, trombocitopenia, anemia megaloblastica, linfoma non-Hodgkin associato a EBV), alterazioni cutanee (nodulosi, alopecia), alterazioni renali (ridotta clearance della creatinina), dell'apparato riproduttivo (oligospermia, teratogenesi), alterazioni metaboliche (iperomocisteinemia), del sistema nervoso (mal di testa, neurotossicità). Inoltre il MTX sembra potenziare gli effetti decalcificanti dei GC a livello osseo. Nell'anziano il MTX tende ad essere un farmaco valido (efficacia, rapidità d'azione) come nel paziente giovane, tuttavia richiede di essere utilizzato a dosaggi inferiori poiché l'eliminazione renale è ridotta a causa della riduzione della clearance della creatinina. L'età avanzata e l'insufficienza renale lieve sono state associate a tossicità a livello del SNC come alterazioni del tono dell'umore, disturbi della memoria e sensazioni sgradevoli a livello cranico^[13]. La leflunomide è un farmaco specifico per AR utilizzato dagli anni '80. La sua efficacia è simile a quella del MTX. E' rapidamente metabolizzata nella sua forma attiva che si lega quasi completamente alle proteine del plasma. E' metabolizzata dal fegato e in parte eliminata con la bile con significativo ricircolo enteroepatico. Il resto viene eliminato con le urine. Ha una vita media prolungata di circa 2 settimane, tuttavia i metaboliti attivi possono essere rilevati fino a 2 anni dopo la sospensione del trattamento a causa del ricircolo epatico. Pertanto in caso si renda necessario eliminare rapidamente il farmaco deve essere effettuato un trattamento con colestiramina. I principali effetti collaterali sono a carico dell'apparato gastrointestinale (nausea, dolore addominale, diarrea, epatotossicità), dell'apparato cardiovascolare (ipertensione arteriosa), disordini ematologici (agranulocitosi, trombocitopenia, pancitopenia), alterazioni cutanee (alopecia, rash), del sistema nervoso (mal di testa, anoressia, neuropatia periferica), dell'apparato respiratorio (pneumopatia interstiziale). La terapia di combinazione con MTX non è stata specificatamente studiata nella popolazione anziana pertanto non è consigliabile questa scelta terapeutica in particolare per il rischio elevato di pancitopenia^[14]. L'ipertensione arteriosa (di nuova insorgenza o riesacerbata) è un comune evento avverso e può essere particolarmente preoccupante nei pazienti anziani con comorbidità come scompenso cardiaco o insufficienza renale^[10]. L'efficacia degli antimalarici nel trattamento dell'AR è stata dimostrata in studi retrospettivi

e in trials clinici negli anni '90^[15].

L'idrossiclorochina sembra avere una leggera minore efficacia e minore tossicità rispetto alla clorochina. Questi farmaci non sembrano ridurre la progressione radiografica nell'AR e hanno un lento inizio di azione (3-6 mesi), se paragonati agli altri DMARDs. La monoterapia con antimalarici è riservata ad un'artrite lieve e non erosiva^[16]. Sia la clorochina sia l'idrossiclorochina sono assorbiti nel tratto gastrointestinale e hanno un grande volume di distribuzione con predilezione per i tessuti pigmentati come cute e retina. Sono parzialmente metabolizzati dal fegato e hanno una lunga vita media (1-2 mesi). La prima forma di eliminazione è attraverso le urine. Gli antimalarici sono i DMARDs meglio tollerati perché hanno pochi eventi avversi gravi. La tossicità retinica rappresenta l'evento avverso più temuto che raramente si manifesta nei primi 6 anni di trattamento per dosaggi di idrossiclorochina inferiori a 6.5 mg/Kg/die e di clorochina inferiori a 3 mg/Kg/die^[17]. L'età maggiore di 65 anni è stata descritta come un fattore di rischio aggiuntivo per la retinopatia. L'insufficienza renale può incrementare il rischio di retinopatia^[18]. La sulfasalazina è stato il primo farmaco creato in modo specifico per l'AR alla fine degli anni '40, tuttavia è solo negli anni '70 che comincia a diventare popolare. Dopo la somministrazione orale è scarsamente assorbita a livello intestinale (10-30%), successivamente viene escreta nella bile. A livello del colon viene assorbito il metabolita attivo la sulfapiridina che viene metabolizzata a livello epatico e successivamente le due molecole sulfasalazina e sulfapiridina vengono eliminate a livello renale. Riduce lievemente la progressione radiografica della malattia, ha la stessa efficacia nel paziente anziano come nel giovane, il dosaggio deve essere aggiustato in accordo con la funzione renale, la terapia di combinazione con MTX e/o idrossiclorochina ha dimostrato una migliore efficacia rispetto alla monoterapia^[19]. I principali effetti collaterali sono a carico dell'apparato gastrointestinale (nausea, vomito, dispepsia, epatotossicità), disordini ematologici (agranulocitosi, anemia emolitica, anemia aplastica), alterazioni cutanee (fotosensibilità, prurito, rash), alterazioni renali (cristalluria, ematuria, nefrotossicità), del sistema nervoso (mal di testa, anoressia), dell'apparato riproduttivo (oligospermia), alterazioni sistemiche (febbre). L'età avanzata non influenza la frequenza o la natura di questi eventi avversi. Non è chiaro se la debole proprietà antifolato della sulfasalazina

può influenzare gli eventi avversi ematologici, ma siccome il deficit di folati è comune nell'età avanzata, un'attenzione speciale è doverosa in questa popolazione^[20]. Molte altre sostanze si sono mostrate efficaci nel trattamento dell'AR. Tuttavia nel tempo il loro utilizzo si è fatto via via meno frequente a causa dell'avvento di nuovi farmaci con migliore safety. Tuttavia questi farmaci possono essere utili in caso di intolleranza o inefficacia dei più comuni DMARDs. I sali d'oro sono utilizzati per AR già dai primi del '900, sono i DMARDs più "anziani". Attualmente il loro utilizzo si è ridotto in modo significativo a causa dell'avvento di nuovi farmaci con una migliore sicurezza. Il meccanismo d'azione dei sali d'oro è sconosciuto, sembrano ridurre i livelli di immunoglobuline e di fattore reumatoide e inibire la linfoproliferazione. Questi farmaci utilizzati per via parenterale si sono dimostrati utili nel prevenire le erosioni articolari, mentre se somministrati per via orale (auranofin) sono meno efficaci ma anche meno tossici. Nei pazienti con EORA auranofin sembra avere un moderato effetto corticosteroidico^[21]. La reazione nitritoide associata alla somministrazione intramuscolare di sali d'oro caratterizzata da nausea, vomito, ipotensione, sudorazione profusa e sincope può essere particolarmente severa nel paziente anziano in particolare se concomita terapia con ACE inibitore^[22]. Evidenze che supportino l'efficacia di azatioprina in AR derivano principalmente da studi con un piccolo numero di soggetti. La tossicità sembra essere maggiore e più grave degli altri DMARDs e la sua efficacia è inferiore a quella di MTX. Tuttavia azatioprina può essere utile nei pazienti con vasculite sistemica associata ad AR. I principali effetti collaterali sono nausea, vomito, mielosoppressione, epatotossicità, neoplasie (incluso il linfoma). Non esistono in letteratura studi sull'uso di azatioprina nei pazienti anziani pertanto è necessario somministrarla con attenzione in questa specifica popolazione^[10].

La ciclosporina è efficace nel trattamento dell'AR, rallenta la progressione radiografica in particolare quando è associata a MTX. Il meccanismo d'azione è correlato agli effetti immunosoppressori sulle cellule T. Anche se la farmacocinetica della ciclosporina non è influenzata dall'età può essere modificata dalla polifarmacoterapia comune nel paziente anziano, pertanto deve essere somministrata a bassi dosaggi in questi pazienti. L'uso della ciclosporina nel paziente anziano è limitato principalmente dagli alti costi e dagli eventi

avversi i più frequenti dei quali sono l'ipertensione, la nefrotossicità, iperkaliemia, aumentato rischio di tumori^[23].

Come più volte sottolineato l'età avanzata e la polifarmacoterapia possono aumentare la frequenza degli eventi avversi dei DMARDs. Pertanto è necessario uno stretto monitoraggio. Quindi si consiglia prima di iniziare la terapia di eseguire uno screening con Rx torace, marcatori HBV e HCV e valutazione di TB latente e di monitorare mensilmente per i primi 3 mesi di trattamento poi ogni 3 mesi l'emocromo, la funzione renale ed epatica e di mantenere controllata la pressione arteriosa.

Concludendo, il trattamento dell'artrite reumatoide ad insorgenza senile dovrebbe essere studiato su misura del singolo paziente in base all'attività di malattia e alla presenza di comorbidità e alla polifarmacoterapia. Anche nei pazienti anziani, come in quelli giovani, la terapia dovrebbe essere impostata il più precocemente possibile e in modo ottimale al fine di raggiungere la remissione. E' evidente che sono necessari ulteriori studi per approfondire l'efficacia e la sicurezza dei farmaci DMARDs in questa fascia di età.

BIBLIOGRAFIA

1. Tuncucu Z, *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33(1):57-70
2. Arnold MB, *Rheumatology* 2014; 53: 1075-1086
3. Kvien TK, *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1126-9
4. Schmajuk G, *Arthritis Rheum* 2007; 57(6): 928-934
5. Sugihara T, *Rheumatology* 2015; 54: 798-807
6. De Thurah, *SpringerPlus* 2015; 4: 227
7. Ranganath VK, *Rheum Dis Clin North Am* 2007; 33(1):197-217
8. Scheiman JM, *Lancet* 2007; 369:1580-1
9. Soubrier M, *Joint Bone Spine* 2010; 77:290-6
10. Diaz-Borjon a, *Drug* 2009; 26(4): 273-293
11. Bologna C, *Br J Rheumatol* 1996; 35 (5): 453-7
12. Alarcon GS, *Ann Rheum Dis* 1995; 54 (9):708-12
13. Wernick R, *Arthritis Rheum* 1989; 32 (10): 770-5
14. Chan J, *Ann Pharmacoter* 2004; 38: 1206-11
15. Clark P, *Ann Intern Med* 1993; 119(11): 1067-71
16. Avina-Zubieta JA, *Ann Rheum Dis* 1998; 57(10): 582-7
17. Marmor MF, *Ophtalmology* 2002; 109 (7): 1377-82
18. Rigaudiere F, *J Fr Ophtalmol* 2004; 27: 191-9
19. O'Dell R, *N Engl J Med* 1996; 334(20): 1287-91
20. Figlin E, *Br J Haematol* 2003; 123: 696-701
21. Glennas A, *Br J Rheumatol* 1997; 36(8): 870-7
22. Nixon J, *Rheumatology* 2006; 45(1): 118-9
23. Kovarik JM, *Drug Aging* 1999; 15(3): 197-205

Vitamina D e cadute

Giovanni Arioli

Dipartimento di Neuroscienze Azienda Ospedaliera Carlo Poma - Mantova;
SOC di Riabilitazione Specialistica e Reumatologia

Riassunto. Il lavoro illustra l'effetto positivo della vitamina D sulla riduzione del rischio di caduta.

Parole chiave: osteoporosi, vitamina D, rischio di caduta

Abstract. The work shows the positive effect of Vitamin D on risk of falls.

Keywords: osteoporosis, vitamin D, risk of falls

INTRODUZIONE

L'osteoporosi è una malattia metabolica del tessuto osseo, a patogenesi multifattoriale, caratterizzata dalla compromissione della resistenza dello scheletro, che predispone il soggetto ad un aumentato rischio di frattura. Classicamente la localizzazione delle fratture a livello delle vertebre, dell'omero, del polso, delle costole e del femore, rappresenta la principale manifestazione clinica della malattia. Sia le fratture vertebrali che quelle femorali, queste ultime più frequenti nei soggetti anziani, possono condizionare l'insorgenza di un'importante disabilità, che necessita di assistenza e spesso richiede un'ospedalizzazione. Recentemente è stato osservato che una pregressa frattura osteoporotica aumenta il rischio di ospedalizzazione, anche relativamente a patologie extrascheletriche. In questa nuova ottica ed in linea con la definizione di osteoporosi, che sottolinea la diminuita resistenza del tessuto osseo, elemento essenziale per la predisposizione alle fratture, possiamo affermare che l'approccio terapeutico farmacologico e l'attività fisica rivestono un ruolo importante nella prevenzione e trattamento dell'osteoporosi, proprio in termini di riduzione del rischio di frattura.

EFFICIENZA MUSCOLARE E RISCHIO CADUTE

In particolare, la vitamina D sembra avere un ruolo determinante nel ridurre l'incidenza delle cadute e delle conseguenti fratture; quindi, è necessario effettuare un controllo costante dei valori sierici di questa vitamina per una possibile

prevenzione e riduzione dell'evento traumatico (LeBlanc ES et al. Ann. Intern. Med. 2015)

Inoltre, numerosi studi clinici hanno dimostrato che la vitamina D3, non solo agisce sulla BMD, ma permette di migliorare, a livelli sierici adeguati, anche la forza muscolare contribuendo a ridurre il rischio delle stesse cadute. (Ceglia L, Harris SS. Calcif Tissue Int. 2013)

Infatti, i muscoli scheletrici hanno un recettore per la vitamina D che può interagire con la vitamina D consentendo al muscolo di svolgere la propria funzione in maniera ottimale.

La velocità della prestazione e la forza dei muscoli prossimali migliora notevolmente quando i livelli di 25-idrossivitamina D sono \geq a 40 ng/ml. Una recente metanalisi ha rilevato che 800 UI al giorno di vitamina D3 possono ridurre il rischio di cadute del 72%, in confronto al placebo. Infine, anche per quanto concerne il Calcio è necessario prevedere un adeguato apporto alimentare ed un'eventuale supplementazione che in toto può variare da 1.200 a 1.500mg/die.

EFFETTI DELLA VITAMINA D SUL MUSCOLO E SUL RISCHIO CADUTE

- La Vitamina D stimola la produzione di proteine muscolari e attiva meccanismi di trasporto del calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico con effetti importanti nella contrazione muscolare. Rossini M. et al. Yearbook GIBIS.org 2011
- L'ipovitaminosi D condiziona la comparsa di miopatie dei muscoli prossimali degli arti

(con deficit nell'effettuare movimenti, come ad esempio alzarsi da una sedia)

- quadri di sarcopenia
- disturbi dell'equilibrio
(Tutti questi fattori aumentano il rischio cadute)
- La Vitamina D, in associazione con il Calcio riduce l'incidenza delle cadute del 29% rispetto alla sola somministrazione del Calcio. Cameron ID et al. Cochrane 2010
- Una metanalisi ha dimostrato che per ottenere una riduzione significativa del rischio cadute è necessario somministrare almeno 800 UI di Vit D al giorno (o dosaggi sett. e mens. Equiv.) e raggiungere livelli sierici di 25(OH)D superiori a 60 nmol/l (consentiti dalla Vit D3). Bischoff-Ferrari HA et al. 2009

Condrocalsinosi: artrite prevalente degli over 65

Antonella Farina

UOC Medicina Interna Ospedale "A. Murri", Fermo

Riassunto. Il lavoro descrive le diverse forme e manifestazioni cliniche della condrocalsinosi. Dal punto di vista diagnostico, la metodica migliore per la diagnosi di condrocalsinosi risulta essere l'ecografia. Un approccio terapeutico corretto consiste nell'utilizzo della colchicina e degli anti-infiammatori non steroidei anche nelle forme croniche in fase di accentuazione della sintomatologia dolorosa.

Parole chiave: condrocalsinosi, diagnostica, terapia

Abstract. The work describes the various forms and manifestations of chondrocalcinosis. One of the best method for the diagnosis of chondrocalcinosis appears to be the ultrasound. A correct therapeutic approach is the use of colchicine and anti-inflammatory drugs also in chronic cases, in case of accentuation of pain.

Keywords: chondrocalcinosis, diagnostics, therapy

La condrocalsinosi è una malattia caratterizzata dal deposito intrarticolare e /o periarticolare di cristalli di pirofosfato di calcio^[1-3]. Il ginocchio è la sede elettiva di deposito dei cristalli di pirofosfato di calcio sia a livello della cartilagine ialina che della fibrocartilagine dei menischi.

I possibili meccanismi che conducono alla formazione e al deposito dei cristalli di pirofosfato di calcio sono differenti e non del tutto conosciuti. La condrocalsinosi viene distinta in una forma primaria (o idiopatica), in una forma ereditaria e in una associata a malattie metaboliche.

La forma idiopatica è di gran lunga quella più frequente e vista la netta prevalenza nell'età over 65 ha fatto ipotizzare l'esistenza di modificazioni della matrice cartilaginea che predispongono alla formazione dei microcristalli. Esiste una forma ereditaria della malattia a trasmissione autosomica dominante che pare collegata ad un difetto del cromosoma 5p. La condrocalsinosi spesso risulta associata a malattie endocrino-metaboliche quali l'iperparatiroidismo primitivo, l'ipercalcemia prolungata, l'ipomagnesemia, l'emocromatosi. Esistono un gran numero di condrocalsinosi "asintomatiche"; se si utilizzano i dati relativi alla radiografia standard a livello delle ginocchia e dei polsi, la prevalenza media nella popolazione di età compresa tra 63 e 85 anni è

pari all'8%. La condrocalsinosi idiopatica è rara prima dei 50 anni, aumenta con l'età ed è pari al 10-15% tra i 65-75 anni con punte fino al 60% nei pazienti con età maggiore di 85 anni.

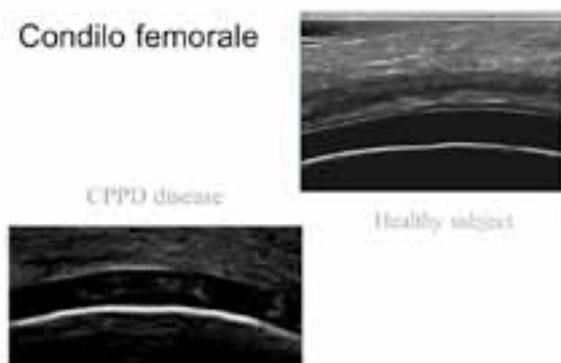
La condrocalsinosi è più frequente nelle donne rispetto agli uomini con un rapporto 2:1.

Le manifestazioni cliniche della condrocalsinosi risultano assai variegata tali da giustificare l'etichetta di "grande simulatrice" ponendo non pochi problemi di diagnosi differenziale. La sinovite da microcristalli di pirofosfato di calcio è la causa più frequente di monoartrite acuta nell'anziano. Ogni articolazione può essere coinvolta, il ginocchio rappresenta la sede più comune seguita dal polso, spalla, caviglia, gomito. Il tipico attacco inizia rapidamente raggiungendo il picco massimo in 6-24 ore e l'articolazione colpita appare rossa, tumefatta, calda, marcatamente dolente. Definita anche pseudo-gotta in quanto simile sotto il profilo clinico all'attacco acuto di gotta. Gli esami ematochimici segnalano netto incremento degli indici flogosi (VES-PCR-FIBRINOGENO, ALFA 2 GLOBULINE) che si riducono altrettanto rapidamente con la remissione clinica del paziente.

La radiografia convenzionale costituisce l'indagine di routine per l'identificazione dei depositi di cristalli di pirofosfato di calcio anche se negli ultimi anni l'esame ecografico con

sonde ad alta frequenza a dimostrato la capacità di documentare la presenza di microaggregati di cristalli a livello della fibrocartilagine e della cartilagine ialina (Fig.1). L'utilizzo di sonde ad alta frequenza ha permesso di dimostrare la presenza di depositi di cristalli di dimensioni inferiori a 1/10 mm e portando ad identificare l'ecografia come una metodica "ideale" per la diagnosi di condrocalcosi^[4].

4. Gutierrez M, Di Geso L, Salaffi F, Carotti M, Girolimetti R, De Angelis R, Filippucci E, Grassi W. Ultrasound Detection of Cartilage Calcification at Knee Level in Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. *Arthritis Care & Research* 2014; 66: 69-73



Un approccio terapeutico corretto consiste nell'utilizzo della colchicina e degli anti-infiammatori non steroidei; nei pazienti non tolleranti la colchicina si può ricorrere all'uso dei cortisonici alla dose minima efficace e per un arco di tempo necessario a garantire il controllo delle fasi acute di flogosi articolare. L'aspirazione del liquido sinoviale intrarticolare e l'iniezione di steroide può determinare una pronta remissione dei sintomi e delle altre espressioni del processo infiammatorio.

Nelle forme croniche il trattamento si basa sulla somministrazione di analgici e antinfiammatori non steroidei nelle fasi di accentuazione della sintomatologia dolorosa. Anche l'idrossiclorochina risulta efficace nei pazienti con impegno poliarticolare cronico.

Il trattamento chirurgico con impianto di protesi va preso in considerazione nelle forme ad impronta distruttiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Resnick D, Niwayama G, Goergen TG, Utsinger PD, Shapiro RF, Haselwood DH, et al. Clinical, radiographic and pathologic abnormalities in calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease (CPPD): pseudogout. *Radiology* 1977;122:1-15
2. Doherty M, Dieppe P. Clinical aspects of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition. *Rheum Dis Clin North Am* 1988;14:395-414.
3. McCarty DJ. Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. In: Schumacher HR Jr, editor. *Primer on the rheumatic diseases*. 10th ed. Atlanta: Arthritis Foundation; 1993. p. 219-22.

Short Communication

Chirurgia ortopedica del femore fragile: nuove frontiere

Rinaldo Giancola

AITOG Associazione Italiana Traumatologia ed Ortopedia Geriatrica;
UOC Ortopedia, Ospedale S. Carlo Borromeo, Milano

Riassunto. Il lavoro illustra metodiche innovative finalizzate alla chirurgia ortopedica. In particolare viene illustrata la nuova metodica di osteoinduzione veicolata mediante il dispositivo SOIB che prevede l'introduzione selettiva di sostenze osteoconduttive o osteoinduttive.

Parole chiave: rigenerazione ossea, metodiche innovative

Abstract. The paper presents innovative methods aimed at orthopedic surgery. In particular, it discusses the new method of bone induction conveyed through the device SOIB which provides the selective introduction of osteoconductive or osteoinductive substances.

Keywords: bone regeneration, innovative methods

In campo ortopedico traumatologico c'è un crescente interesse verso la rigenerazione ossea e l'utilizzo di nuove sostanze e biomateriali. L'efficacia di un qualsiasi materiale per il trapianto d'osso può essere attribuita a tre proprietà del materiale: l'osteoconduzione, l'osteoinduzione e la presenza di cellule osteogeniche. L'osteoconduzione può essere definita come la capacità di uno scaffold di facilitare l'attacco e la migrazione di cellule che contribuiscono alla formazione di nuovo tessuto osseo all'interno del trapianto promuovendo la guarigione e il rimodellamento dell'osso a partire dall'intero volume del trapianto. Con il termine osteoinduzione ci si riferisce ad uno stimolo biologico diffusibile o a fattori di crescita e citochine che spingono gli osteoprogenitori a migrare, proliferare e a differenziarsi. Lo stimolo tipico è costituito dalle Bone Morphogenic Proteins (BMPs) ma molti altri fattori come TGF- β , IGF, FGF, PDGF, EGF contribuiscono alla differenziazione dei progenitori cellulari in osteoblasti. Sia cellule osteogeniche che non-osteogeniche, comprese le cellule endoteliali, possono secernere fattori osteoinduttivi. Anche in presenza di materiale osteoconduttivo e/o osteoinduttivo, il successo di un trapianto dipende comunque dalla presenza di un numero sufficiente di cellule osteoprogenitrici, ossia dal potenziale osteogenico, a livello del sito del trapianto. In assenza di osteoprogenitori a

livello del sito del trapianto, l'impianto di materiale osteoconduttivo o il rilascio di uno stimolo osteoinduttivo da soli sono inefficaci. Nel midollo osseo prelevato da cresta iliaca sono presenti cellule staminali della linea ematopoietica che danno origine alle cellule presenti nel circolo sanguigno: globuli bianchi, globuli rossi e alle piastrine e cellule mesenchimali in grado di differenziarsi in osteoblasti, fibroblasti, condrociti, adipociti e in altri tipi cellulari presenti nel tessuto connettivo. L'importanza dell'utilizzo dell'aspirato midollare per la rigenerazione ossea dipende proprio dalla presenza di questa seconda popolazione di cellule mesenchimali che sotto una appropriata stimolazione sono in grado di differenziarsi in osteoblasti e quindi di formare nuovo osso. E' riconosciuto da tempo che il midollo osseo possa formare osso, ma solo recentemente si è considerato il suo utilizzo clinico. Negli ultimi 20 anni è stato valutato l'uso di progenitori del midollo osseo da aspirato midollare prelevato dalla cresta iliaca iniettato nel sito della frattura o del difetto osseo per stimolare l'osteogenesi. L'utilizzo di un concentrato midollare per stimolare la guarigione e il rimodellamento osseo si basa non solo sulla presenza di cellule osteogeniche ma anche sulla presenza di piastrine e megacariociti ed altre cellule della linea ematopoietica importanti nelle prime fasi della riparazione del

tessuto lesionato. La componente ematopoietica è infatti quella deputata al rilascio di fattori di crescita necessari ad attrarre cellule mesenchimali nel sito danneggiato e ad indirizzarne il differenziamento. Da febbraio 2011 ad oggi, presso l'UOC di Ortopedia e Traumatologia dell'ospedale San Carlo Borromeo, partendo dal trattamento delle fratture del femore prossimale suscettibili di osteosintesi con avvitaamento femorale, è stata messa a punto una nuova metodica che prevede l'introduzione selettiva di sostenze osteoconduttive o osteoinduttive. Sono state sino ad oggi trattate 102 fratture cervicali. La metodica prevede l'utilizzo di una vite cannulata (SOIB®) in lega di titanio formata da un corpo centrale non filettato e da una punta filettata. Il dispositivo è disponibile in diverse lunghezze (da 65 mm a 115 mm) e in due diametri 8 e 6,5 mm diametro di nocciolo (corrispondente a 10,5 e 9 mm diametro di filetto). La vite è cannulata per tutta la sua lunghezza e presenta dei fori tra le



spire del filetto ed asole lungo il corpo centrale. I fori e le asole consentono la diffusione selettiva e mirata di sostanze biologiche attive all'interno del tessuto osseo. La vite è completa di un plug

interno. Questo plug deve essere inserito al termine della procedura di iniezione e consente di liberare completamente il canale della vite dalle sostanze iniettate evitando la formazione di tessuto osseo al suo interno e la dispersione dei materiali iniettati in siti diversi. Il plug interno può essere rimosso per consentire in un tempo successivo, l'eventuale reintroduzione di sostanze bioattive e la facile rimozione del dispositivo. La metodica di osteoinduzione veicolata mediante il dispositivo SOIB® è stata inoltre applicata all'osteonecrosi della testa femorale, una patologia a carattere evolutivo in senso degenerativo della testa femorale i cui tentativi di trattamento conservativo fino ad ora adottati sono stati insoddisfacenti. La metodica è mininvasiva e consente al paziente un recupero immediato della deambulazione senza dolore dell'arto operato. Sono stati trattati 37 pazienti per un totale di 50 anche. La tecnica chirurgica si basa su due tempi: il prelievo delle cellule mesenchimali da cresta iliaca e la core decompression con osteoinduzione veicolata delle cellule mesenchimali. I risultati fino ad oggi ottenuti sono assolutamente incoraggianti. Un dato costante è la riduzione

fino alla scomparsa del dolore con immediato recupero della capacità di deambulare in carico completo. Il successo della metodica utilizzata è stato valutato considerando: la sintomatologia clinica dei pazienti attraverso l'Harris Hip Score; una non evolutività della patologia ai controlli radiologici eseguiti; l'assenza di interventi successivi a carico dell'anca trattata. Sono necessari ulteriori studi con casistica più ampia e follow-up più lunghi per poter valutare se la metodica permette una regressione completa della lesione necrotica, anche alla luce del fatto che gli agenti biologici per preservare la testa femorale ed evitare o ritardare una protesizzazione dell'anca sono in continua valutazione e studio.

Frattura di femore trattata con duplice avvitaamento del collo femorale mediante viti Soib® e cellule mesenchimali prelevate da cresta iliaca



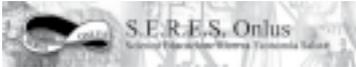
Osteonecrosi della testa femorale bilaterale trattata con core decompression associata ad osteoinduzione veicolata di cellule mesenchimali prelevate da cresta iliaca



Corsi e Congressi di Interesse Riabilitativo



Elenco corsi e congressi

Titolo	Sede	Data	Promosso da
III Congresso "osteoporosi in geriatria - le fratture vertebrali nell'anziano"	Roma	2-3 ottobre 2015	
 <p>SIMFER SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA FISICA E RIABILITATIVA The Italian Society of Physical and Rehabilitative Medicine</p> <p>43° CONGRESSO NAZIONALE FERRARA, 4-7 OTTOBRE 2015</p> <ul style="list-style-type: none"> > Nuove acquisizioni nella riabilitazione delle persone con lesioni cerebrali > Modelli organizzativi della riabilitazione 			
Seminari Monotematici di Aggiornamento in Medicina del Lavoro 2015 - II Serie info: www.seres-onlus.org	Osimo	16 e 30 ottobre 28 novembre 11 dicembre 2015	
Corso base sull'utilizzo dell'ipnosi in ambito medico e assistenziale sanitario	Cagliari	17-18 ottobre 7-8 novembre 2015	
LLT OEP Cascade Trainers Course Corso per la formazione di operatori fisioterapisti per la valutazione e il trattamento di soggetti anziani a rischio di caduta info: g.ghetti@inrca.it	da definire	19-23 ottobre 2015	
XV Congresso Nazionale SIOMMMS info: www.siomms.it	Bologna	12-14 novembre 2015	
Menti Attive in Riabilitazione: la ricerca in riabilitazione nelle Marche info: www.seres-onlus.org	Osimo	27 novembre 2015	



HEALTH
AND SCIENCE
ON AGING

ISBN 978-88-6068-118-8

