



# MENTI ATTIVE

La Ricerca in Riabilitazione nelle Marche



Atti del "10° Corso Nazionale sulle Osteopatie Metaboliche"  
2° Corso di Aggiornamento "Osteoporosi: dalla fisiopatologia al ruolo del fisiatra"

Ancona, 19-21 settembre 2013

**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](mailto:c.gagliardi@inrca.it)

**Istruzioni per gli autori**

[www.seres-onlus.org](http://www.seres-onlus.org)

La rivista è disponibile in formato digitale: [www.inrca.it](http://www.inrca.it) e [www.seres-onlus.org](http://www.seres-onlus.org)

ISBN 978-88-6068-113-3

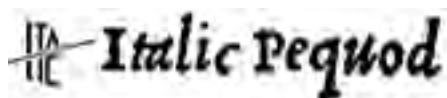
# **MENTI ATTIVE**

La Ricerca in Riabilitazione nelle Marche

N.3 Settembre 2013



In collaborazione con:



**Editoriale** - Oriano Mercante

**Dibattito** - Maria Gabriella Ceravolo

	Pag.	
<b>SEZIONE ATTI DEL CORSO</b>	1	
<b>Editoriale</b> - Cristiano Maria Francucci, Renata Caudarella, Oriano Mercante	“ 3	
<b>Programma del corso</b>	“ 5	
<b>Burden dell'osteoporosi</b> Fabrizia Lattanzio	“ 7	
<b>Le biotecnologie al servizio degli ammalati</b> Giovanni Minisola, Aldo Morrone	“ 9	
<b>Calcio e fosfato: due ioni importanti per la salute delle ossa</b> Giuseppe Vezzoli, Lorenza Macrina, Teresa Arcidiacono	“ 13	
<b>Correlazioni fra scheletro e tessuto adiposo</b> Enrica Grisoglio, Giancarlo Isaia	“ 19	
<b>Associazione tra colesterolo sierico e BMD</b> Manuela Stefanelli, Laura Tafaro, Antonio Martocchia, Giulia M. Falaschi, Ilaria Indiano, Elisabetta A. De Marinis, Silvia Raja, Stefania Giordano, Lavinia Toussan, Antonio Devito, Delia Sprini, Paolo Falaschi	“ 23	
<b>Osteoporosi e diabete mellito di tipo 2</b> Laura D'Erasmus, Emilio D'Erasmus	“ 29	
<b>Osteoporosi nei giovani adulti: patofisiologia, diagnosi e trattamento</b> Maria Luisa Bianchi	“ 65	
<b>L'ipertiroidismo subclinico è un fattore di rischio per frattura?</b> Michele Zini, Daniela Di Sarra	“ 43	
<b>BPCO e osteoporosi</b> Ligia J Dominguez, Mario Barbagallo	“ 45	
<b>Osteoporosi e sclerosi multipla</b> Carlo Cisari, Marco Invernizzi, Elisa Bettoni	“ 51	
<b>Effetti ossei della vitamina D: discrepanze tra studi in vivo e in vitro</b> Ranuccio Nuti, Carla Caffarelli	“ 55	
<b>Antiriassorbitivi: effetti della sospensione o del trattamento a lungo termine sul rischio di frattura</b> Fabio Vescini, Franco Grimaldi	“ 59	
<b>Teriparatide e rischio di fratture non vertebrali</b> Angela Buffa, Cristiano Maria Francucci, Elisabetta Rizzoli, Renata Caudarella	“ 63	

**Fracture healing: ruolo dei trattamenti per l'osteoporosi**

Luca Pietrogrande, Michael Dziuback, Valentina Fogliata, Lorenzo Marchesi,  
Emanuela Raimondo

“ 67

**Outcomes clinici nelle fratture vertebrali: cifo/vertebroplastica versus  
trattamento conservativo**

Alfredo Nardi, Lorenzo Ventura, Pierantonio Armotti, Roberto Zennaro,  
Emilio Ramazzina

“ 73

**Sindrome algodistrofica**

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

“ 79

**Frattura di femore in pazienti anziani: strategia riabilitativa post-operatoria**

Oriano Mercante, Anna Gaspari, Lory Polenta, Bianca Brunelli, Flora D'Ambrosio,  
Alessandro Fié, Patrizia Giacchetti

“ 83

**Osteoporosi maschile**

Letizia Ceccoli, Renata Caudarella, Marco Boscaro, Cristiano Maria Francucci

“ 97

**CORSI E CONGRESSI DI INTERESSE RIABILITATIVO**

“ 105



Siamo al 3° numero del 2013.

Anche questo numero, essenzialmente monografico riservato agli atti del 10° Corso Nazionale di Aggiornamento sulle Osteopatie Metaboliche - 2° Corso di Aggiornamento "Osteoporosi: dalla fisiopatologia al ruolo del fisiatra" tenuto ad Osimo dal 19 al 21 settembre 2013, conferma la grande vivacità culturale del momento sulle tematiche riabilitative, in particolare sull'osteoporosi, patologia di intervento pluridisciplinare medico e con una grande importanza del trattamento riabilitativo.

In apertura, nella sezione **dibattito** viene ospitato l'interessante intervento della Prof.ssa Ceravolo sulla presa in carico multidisciplinare della persona anziana ospedalizzata, facendo seguito ai due precedenti interventi dei dottori Maffei e La Bruna, ove si evidenzia come i *"vantaggi dell'intervento riabilitativo non sono da ricercare in procedure esoteriche, note solo a chi opera in questa disciplina, bensì nell'opportunità di mobilizzazione fuori dal letto, che il fisioterapista, a differenza del personale medico o infermieristico, offre al degente"*, come il *"nursing riabilitativo, virtualmente assente dalle degenze per acuti frequentate dagli anziani (e non solo da essi), se esistesse, avrebbe il fine prioritario di garantire all'individuo l'opportunità di utilizzare le abilità residue, indirizzandole verso l'esercizio dell'autosufficienza nelle attività di vita quotidiana"* e come vi sia la necessità *"di contaminare con la cultura riabilitativa tutto il personale, medico e non, che opera nelle degenze per acuti, o nelle lungodegenze"*.

La sessione successiva si apre con l'**editoriale** dei tre Presidenti del Corso con evidenziato il grande impatto sociale della patologia in oggetto e l'importanza della ricerca di soluzioni terapeutiche personalizzate.

Seguono gli **atti** completi del Corso che, per la loro rilevanza complessiva, è superfluo commentare singolarmente. Mi permetto solo di richiamare la vostra attenzione sulla rilevanza del lavoro della UOC di Riabilitazione da me diretta sulle fratture di femore con il protocollo riabilitativo da noi applicato.

I **lavori** sono ordinati secondo l'ordine di presentazione delle relazioni al Corso.

Dopo gli atti, la sezione "Corsi di Interesse Riabilitativo" presenta gli eventi a noi noti che si svolgeranno nelle Marche. Segnaliamo:

- il 41° Congresso nazionale SIMFER che si svolgerà a Roma, dal 13 al 16 ottobre 2013;
- il Corso Riabilitazione Cardiologica nel Grande Anziano che si terrà dal 21 al 25 ottobre 2013 all'INRCA;
- il II Corso base pratico su mesoterapia ed infiltrazioni che si terrà il 9 novembre 2013;
- il II Convegno Menti Attive - La Ricerca in Riabilitazione nelle Marche che si svolgerà in Osimo (AN) il 29 novembre 2013.

Approfitto di queste poche righe per ringraziare tutti i miei collaboratori, che hanno contribuito alla redazione e stampa della Rivista, le funzioni INRCA della Formazione e della Comunicazione, le Direzioni INRCA.

Buon lavoro a tutti!

Editor

**Dott. Oriano Mercante MD**

---





### Presenza in carico multidisciplinare della persona anziana ospedalizzata o riabilitazione “fai da te”?

*Caro Dr. Maffei*

Ho letto con interesse il Tuo intervento, con il quale introduci una lista di quesiti, tutti connotati da un chiaro intento di migliorare l'appropriatezza, la trasparenza e l'equità dei percorsi assistenziali dedicati all'anziano ospedalizzato. Da essi traspare la Tua curiosità nei confronti di un modello organizzativo che definisca gli standard di cura e attribuisca chiaramente agli operatori la responsabilità decisionale negli snodi critici del percorso. Quello che a me sembra mancare, nella Tua premessa, è una luce-faro che illumini il cammino, consentendo l'individuazione di risposte chiare ai quesiti da Te posti. Infatti, mentre lasci trapelare la Tua preoccupazione

verso l'inadeguatezza e l'inefficienza delle soluzioni attualmente disponibili, manchi di segnalare quale sia il principale obiettivo che andrebbe perseguito: un pò come se chiedessi ad un marinaio di tracciare una rotta tacendogli la destinazione.

Se oggetto della disputa sono i percorsi assistenziali dedicati all'anziano (o dovremmo dire all'individuo) ospedalizzato, le rotte navigabili sono presto elencate:

- a) soluzione del problema di salute che ha causato l'ospedalizzazione, ripristino del livello di autonomia pre-ricovero e rientro a domicilio, con *restitutio ad integrum*;
- b) soluzione del problema di salute, con ripristino del livello di autonomia pre-ricovero e rientro a domicilio, ma **senza restitutio ad integrum**, e **con** necessità di supporto farmacologico prolungato e monitoraggio di eventuali fattori di fragilità;
- c) soluzione del problema di salute, ma emergenza di disabilità o peggioramento di disabilità preesistente;
- d) mancata soluzione con progressivo aggravamento ed exitus.

Numerosi studi epidemiologici hanno consentito di definire i range di probabilità con il quale ciascuno degli scenari descritti può realizzarsi, a seguito dello specifico evento indice che ha causato il ricovero.

Con la consapevolezza di quanto l'ospedalizzazione possa incidere, anche negativamente, sullo stato di salute del soggetto anziano, si potrà definire l'*efficacia* dei percorsi assistenziali nella capacità di orientare l'esito verso uno scenario soprattutto di tipo “a” o “b”, piuttosto che “c” o “d”, laddove l'*efficienza* consisterà nel raggiungimento dello stesso risultato nel minor tempo possibile e al minor costo.

Come è ampiamente descritto, il rischio di esiti più sfavorevoli, nella popolazione geriatrica, appare influenzato, non tanto da un valore soglia di invecchiamento, quanto dal carico di comorbidità, dalla necessità di politerapia farmacologica, da un possibile ridotto livello di funzionamento preesistente al ricovero, nonché dal frequente concomitare di disturbi cognitivi più o meno severi.

Evidenze raccolte da studi descrittivi o sperimentali, ribadiscono la maggiore efficacia, ai fini di un esito positivo, di protocolli assistenziali nei quali la componente riabilitativa sia attivata precocemente, dopo l'ospedalizzazione di un soggetto anziano. I vantaggi dell'intervento riabilitativo non sono da ricercare in procedure esoteriche, note solo a chi opera in questa disciplina, bensì nell'opportunità di mobilitazione fuori dal letto, che il fisioterapista, a differenza del personale medico o infermieristico, offre al degente. E' infatti documentato come la brusca restrizione della mobilità e dell'autonomia, imposta all'individuo sia dal processo morboso o evento traumatico, sia dai vincoli subiti durante l'ospedalizzazione, sia suscettibile di determinare un incremento del rischio di ulteriori complicanze, suscettibili di inaugurare un declino progressivo. Ben diverso appare l'esito, quando una tempestiva presa in carico riabilitativa garantisce al degente l'esercizio delle risorse residue impedendone l'impoverimento progressivo.

La mancata applicazione di protocolli atti a prevenire i danni terziari, conseguenti ad un brusco declino funzionale, si ripercuote sulla comunità oltre che sull'individuo. La prima dovrà farsi carico dei costi emergenti da un prolungamento della degenza e dagli interventi farmacologici resi necessari da complicanze infettive (dovute all'uso protratto, e talora improprio, di presidi come

cateteri vescicali, accessi venosi, etc.), cardiovascolari, respiratorie, e, più in generale, da immobilità. L'individuo, dal canto suo, soffrirà le conseguenze non solo dell'evento che ha causato l'ospedalizzazione ma di tutti i danni emergenti prodotti dalla restrizione coatta della sua autonomia di movimento.

Tu, caro Maffei, pretendi la disponibilità di indicatori che suggeriscano al personale di reparto, estraneo alla disciplina riabilitativa, quali individui avviare a nursing riabilitativo, in quali contesti e con quali procedure: il fine è nobile, ma la soluzione proposta è pericolosa. Infatti, l'applicazione di algoritmi e protocolli "piovuti dall'alto", non condivisi e non compresi nella loro razionalità, rischia di produrre lo stesso scadente risultato ottenuto da un cuoco improvvisato che tenti di preparare un piatto sofisticato leggendo le indicazioni di una ricetta.

Il nursing riabilitativo, virtualmente assente dalle degenze per acuti frequentate dagli anziani (e non solo da essi), se esistesse, avrebbe il fine prioritario di garantire all'individuo l'opportunità di utilizzare le abilità residue, indirizzandole verso l'esercizio dell'autosufficienza nelle attività di vita quotidiana. Questo intervento, tutt'altro che banale, non può essere improvvisato, ma richiede uno sforzo organizzativo di non scarso rilievo, unitamente ad una diffusione della cultura riabilitativa presso il personale ospedaliero.

Una specifica formazione andrebbe dedicata al riconoscimento dei problemi legati alla riduzione del cosiddetto "funzionamento", implementando così la conoscenza della tradizionale classificazione dei problemi di salute (ICD), che li declina in danni alle strutture anatomiche e alterazione di funzioni fisiologiche, con una visione ampia delle attività che caratterizzano lo status dell'individuo e che sono frutto di un'integrazione delle sue capacità e risorse (cfr: modello biopsicosociale dello stato di salute, secondo ICF).

Nello scenario ospedaliero attuale, l'intervento del team riabilitativo nella fase acuta di degenza ospedaliera di un anziano, rappresenta l'elemento chiave al fine di garantire il mantenimento/ripristinamento dell'autonomia e prevenire i molteplici danni connessi all'immobilità.

Altrettanto indispensabile è il coinvolgimento del fisiatra ai fini dell'attivazione della continuità assistenziale. A lui spetta valutare il potenziale di recupero dell'individuo e orientare la prosecuzione della degenza verso una struttura di riabilitazione intensiva, piuttosto che di lungodegenza. Questa delicata valutazione prognostica può e deve avvalersi dell'impiego di indicatori quantitativi, ma risulterà comunque inadeguata se non integrata da un'osservazione dinamica dell'evoluzione funzionale in presenza di uno stimolo ambientale idoneo.

In sintesi, spesso è solo la risposta comportamentale all'intervento riabilitativo a suggerire ad un osservatore competente la possibilità di modifica persistente del livello di autonomia del soggetto sottoposto a riabilitazione. Questa consapevolezza è la ragione per cui è sempre bene adottare un approccio conservativo, garantendo a tutti (salvo eccezioni, rappresentate da individui con scarsa aspettativa di sopravvivenza o minima capacità di collaborazione) l'accesso a un trattamento riabilitativo quale che sia.

In definitiva, l'unica strategia efficace per bypassare le competenze specialistiche, come Tu sembri auspicare attraverso molte delle Tue domande, è quella di contaminare con la cultura riabilitativa tutto il personale, medico e non, che opera nelle degenze per acuti, o nelle lungodegenze.

Questo processo di contaminazione/assimilazione potrebbe avvenire, con il tempo, anche nell'attuale scenario ospedaliero, laddove si decidesse di dedicare tempo alla discussione settimanale dei casi clinici, confrontando il punto di vista del geriatra/neurologo cardiologo con quello del fisiatra, dell'infermiere con il fisioterapista, della logopedista con la dietista, e così via.

Solo attraverso un continuo confronto tra professionisti, motivati dal desiderio di apprendere dai propri errori, è possibile raggiungere un più qualificato livello di assistenza, nel quale l'azione curativa sia diretta non verso i singoli organi disfunzionali, trattati come pezzi di un motore da riparare, bensì verso la persona malata, con il fine di restituirle opportunità di azione autonoma e garantire soddisfazione ai suoi obiettivi esistenziali.

### **Prof. Maria Gabriella Ceravolo**

Direttore SOD Clinica di Neuroriabilitazione, AO Riuniti di ANCONA

Cattedra di Medicina Fisica e Riabilitativa - Università Politecnica delle Marche

*Per intervenire al dibattito: o.mercante@inrca.it*

---

# **Sezione Atti del**

# **10° Corso Nazionale sulle**

# **Osteopatie Metaboliche**

## **2° Corso di Aggiornamento Osteoporosi:**

## **dalla fisiopatologia al ruolo del fisiatra**





Negli ultimi anni l'osteoporosi è stata oggetto, nel mondo, di un'attenta analisi di politica sanitaria e sociale perché la sua frequenza e le gravi complicanze ad essa associate presentano un aumento senza precedenti, dovuto principalmente all'allungamento dell'età media della popolazione. 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 sono affetti da osteoporosi. Secondo questi dati, si valuta che in Italia più di 3,5 milioni di donne e circa un milione di uomini siano affetti da osteoporosi. La prevalenza di osteoporosi in Italia risulta, quindi, sovrapponibile a quella osservata nelle popolazioni del Nord America e in diversi paesi europei.



Per effetto del progressivo invecchiamento della popolazione vi sarà un crescente incremento di soggetti con più di 65 anni a rischio di fratture osteoporotiche e di disabilità ad esse conseguenti. L'incidenza della frattura di femore aumenta esponenzialmente dai 65 anni in poi, raggiungendo oltre 400 casi su 10.000 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. Non devono, però, essere sottovalutate neanche le fratture vertebrali che in circa il 60% dei soggetti sono asintomatiche e che si associano 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. Si stima che in Italia circa un milione di donne abbia almeno una frattura a livello del rachide. Il principale obiettivo di questa decade è, quindi, quello di identificare precocemente i soggetti a rischio di frattura per definire tempestive e corrette strategie terapeutiche.



L'obiettivo di questo corso è di fornire ai partecipanti le informazioni essenziali e fondamentali per 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 sul burden dell'osteoporosi e sul ruolo delle biotecnologie al servizio degli ammalati, per poi proseguire con un focus su alcuni aspetti fisiopatologici: importanza del calcio e del fosforo per la salute delle ossa e links tra

grasso ed osso. Vi saranno, poi, tre sessioni dedicate ad inquadrare alcune osteopatie metaboliche secondarie a diabete mellito di tipo 2, ipertiroidismo subclinico, bronco-pneumopatia cronica ostruttiva e sclerosi multipla ed alcuni aspetti osteo-articolari: ruolo degli ormoni sessuali nell'osteoartrosi, patofisiologia, diagnosi e trattamento dell'osteoporosi giovanile, discrepanze tra studi in vitro ed in vivo sugli effetti ossei della vitamina D ed, infine, glucocorticoidi e status vitaminico D. Inoltre, sarà affrontato il tema della diagnostica strumentale dell'osteoporosi focalizzando l'attenzione sul ruolo di tecnologie complementari e/o alternative alla DXA, come la QCT, pQCT e ultrasuoni, nell'identificare il soggetto a rischio di frattura. Infatti una riduzione della massa ossea all'indagine densitometrica mediante DXA, è a tutt'oggi riconosciuta come uno dei più importanti fattori predittivi del rischio di frattura.

La densitometria ossea valuta il rischio di frattura e il T-score rappresenta il test diagnostico dell'osteoporosi in modo simile al ruolo che ha la misurazione della pressione arteriosa per diagnosticare l'ipertensione e, quindi, predire il rischio di complicanze cardiovascolari (es. ictus). Molto importante nella pratica è saper valutare correttamente la risposta fornita dalla densitometria che non consente da sola di stimare il rischio fratturativo e di porre una corretta diagnosi clinica. Tale valutazione è perseguibile attraverso l'integrazione di un'accurata raccolta anamnestica del

paziente, un esame obiettivo scrupoloso ed un'attenta valutazione chimico-clinica. Avendo tutti questi elementi sarà possibile eseguire una corretta diagnosi differenziale ed una più precisa stima del rischio di frattura.

Il Corso terminerà con una messa a fuoco su aspetti terapeutici abbastanza controversi nella pratica clinica: effetti della sospensione e del trattamento a lungo termine sul turnover osseo e sul rischio di frattura degli inibitori del riassorbimento osseo, rischio di fratture non vertebrali e teriparatide, ruolo dell'inibizione del RANKL sul compartimento corticale e trabecolare, meccanismi molecolari ed implicazioni terapeutiche dello strontium signaling, cifo/vertebro-plastica versus trattamento conservativo delle fratture vertebrali, ruolo dei trattamenti per l'osteoporosi nel fracture healing e strategia riabilitativa postoperatoria della frattura di femore in pazienti anziani. La sessione dedicata al trattamento farmacologico terminerà con una lettura che tenterà di dare una risposta al quesito: "Esiste una terapia personalizzata per l'osteoporosi?".

Per concludere, gli organizzatori si augurano che al termine di quest'appuntamento i partecipanti abbiano una visione integrata della gestione del paziente osteoporotico che nella pratica clinica è resa ancor più difficile dalla contemporanea presenza di altre comorbidità. 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. Il corso si pone come obiettivo primario di 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)*

**Renata Caudarella**

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

**Oriano Mercante**

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

# 10° Corso Nazionale sulle Osteopatie Metaboliche

## 2° Corso di Aggiornamento Osteoporosi: dalla fisiopatologia al ruolo del fisiatra

19-21 settembre 2013

### **GIOVEDÌ 19 SETTEMBRE**

#### **Focus on: attualità**

Moderatori: Falaschi P., Maffei C.

- Burden dell'osteoporosi, Lattanzio F.
- Le biotecnologie al servizio degli ammalati, Minisola G.

#### **Fisiopatologia dell'osteoporosi**

Moderatori: Minisola G., Sinigaglia L.

- Calcio e fosfato: due ioni importanti per la salute delle ossa, Vezzoli G.
- Correlazioni tra scheletro e tessuto adiposo, Isaia G.

#### **Osteopatie metaboliche (1)**

Moderatori: D'Erasmus E., Isaia G.

- Associazione tra colesterolo sierico e BMD, Falaschi P.
- Osteoporosi e diabete di tipo 2, D'Erasmus E.
- Osteoartrosi: ruolo degli ormoni sessuali, Sinigaglia L.

### **VENERDÌ 20 SETTEMBRE**

#### **Warm up: Esercitazioni teorico-pratiche e casi clinici a gruppi**

#### **Osteopatie metaboliche (2)**

Moderatori: Dessì-Fulgheri P., Nuti R.

- Osteoporosi nei giovani adulti: patofisiologia, diagnosi e trattamento, Bianchi ML.
- E' l'ipertiroidismo subclinico un fattore di rischio per frattura? Zini M.
- BPCO ed osteoporosi, Barbagallo M.
- Effetti scheletrici della sclerosi multipla, Cisari C.

#### **Update su vitamina D**

Moderatori: Barbagallo M., Boscaro M.

- Effetti ossei della vitamina D: discrepanze tra studi in vivo ed in vitro, Nuti R.
- Possono i glucocorticoidi alterare lo status vitaminico D? Scillitani A.

#### **Esercitazioni teorico-pratiche e casi clinici a gruppi**

### **SABATO 21 SETTEMBRE**

#### **Attualità e prospettive terapeutiche (1)**

Moderatori: Di Matteo L., Grimaldi F.

- Antiriassorbitivi: effetti della sospensione o del trattamento a lungo termine sul turnover osseo e sul rischio di frattura, Vescini F.
- Teriparatide e rischio di fratture non vertebrali, Caudarella R.
- Ruolo dell'inibizione del RANKL sul compartimento corticale e trabecolare, Malavolta N.
- Strontium signaling: meccanismi molecolari ed implicazioni terapeutiche, Francucci CM.

#### **Attualità e prospettive terapeutiche (2)**

Moderatori: Boemi M., Ricci M.

- Esiste una terapia personalizzata per l'osteoporosi? Frediani B.
- Fracture healing: ruolo dei trattamenti per l'osteoporosi, Pietrogrande L.
- Outcomes clinici nelle fratture vertebrali: cifo/vertebro-plastica versus trattamento conservativo, Nardi A.
- Frattura di femore in pazienti anziani: strategia riabilitativa post-operatoria, Mercante O.

**Caso clinico:** Caudarella R., Francucci C.M., Mercante O.

**Discussant:** Caudarella R. (*osteomalacia*), Ceccoli L. (*OP maschile*), Francucci C.M. (*pHPT*), Malavolta N. (*algodistrofia*), Mercante O. (*età ed esercizio*), Diacinti D. (*DXA/QUS: errori interpretativi*), Scendoni P. (*osteoporosi ed osteoartrosi: valutazione del dolore*), Scillitani A. (*Ipercortisolismo ed osteoporosi*)



## Burden dell'osteoporosi

Fabrizia Lattanzio

Direzione Scientifica INRCA

L'osteoporosi rappresenta sempre più una malattia di rilevanza sociale età-correlata. I dati epidemiologici indicano in tutto il mondo un notevole incremento della prevalenza e dell'incidenza della patologia osteoporotica legati all'invecchiamento della popolazione. Nella popolazione europea, secondo il report più recente, riferito all'EU 27, si stimano 22 milioni di donne e 5.5 milioni di uomini affetti da osteoporosi nel 2010<sup>[1]</sup>. In funzione dell'aumento demografico della popolazione anziana il totale delle persone con osteoporosi passerà da 27.5 milioni a ben 33.9 milioni nel 2025, secondo i criteri diagnostici dell'OMS<sup>[2]</sup>, pari ad un incremento del 23%.

Le gravi conseguenze dell'osteoporosi risiedono nell'incremento della fragilità ossea e del rischio di frattura. Le fratture da fragilità costituiscono una delle principali sfide per i Sistemi Sanitari dei Paesi Occidentali, per il loro crescente numero a fronte del costante aumento della popolazione in età anziana. Le importanti implicazioni sanitarie sociali ed economiche delle fratture da fragilità nonché la loro associazione ad aumento della mortalità<sup>[3]</sup>, morbilità e disabilità a lungo termine, oltre che ad un aumento del rischio di altre fratture, porta infatti a ritenere l'osteoporosi una patologia severa con un impatto rilevante sulla qualità di vita dei pazienti con costi sociali e sanitari elevati.

Il numero di nuove fratture relative all'anno 2010 è stato stimato intorno a 3.5 milioni, tra cui 610.000 casi di fratture del femore, 520.000 di fratture vertebrali, 560.000 di avambraccio e 1.800.000 casi di altre fratture, di cui i 2/3 hanno interessato il sesso femminile. La frattura del femore risulta essere la frattura osteoporotica gravata dalla più alta mortalità e disabilità a lungo termine. Su 43.000 morti per fratture, circa il 50% è dovuto a frattura di femore. In termini di morbilità, a seguito dell'evento traumatico, la maggior parte dei

pazienti non recupera le funzioni perse, prima tra tutte l'autonomia nella deambulazione che a sua volta sarà causa di isolamento, depressione e riduzione della qualità della vita. Si evince quindi come buona parte dei costi sociali ed economici dell'osteoporosi siano rappresentati principalmente dai costi sociali e di riabilitazione.

In Europa, i costi sociali e sanitari delle fratture da osteoporosi sono in continua crescita. Nel 2000 il peso economico delle fratture per l'Unione europea era stimato in 36 miliardi di euro. Secondo lo studio della International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA), il costo dell'osteoporosi sostenuto in Europa nel 2010, inclusi gli interventi farmacologici si aggira ormai sui 37 miliardi di euro<sup>[1]</sup>. È interessante notare che di questa spesa, circa il 95% sia allocata per il trattamento (66%) e la riabilitazione (29%) delle fratture, mentre soltanto il 5% viene speso per la prevenzione. La maggior parte dei costi, esclusa la prevenzione farmacologica, sono attribuibili alla frattura del femore (54%), mentre le fratture vertebrali vanno a pesare sulla spesa per un 5%.

Per quanto riguarda il danno sociale causato dall'osteoporosi, si stima che il "burden totale" sostenuto dagli Stati della UE nel 2010, a causa delle fratture osteoporotiche, sia pari a 26.300 anni di vita in salute persi (QALY-quality-adjusted life years), i cui costi totali, calcolati come QALYs perse (valorizzate a 2\*GDP pro capite) sono stimati attorno a 99 miliardi di euro nel 2010 e 121 miliardi nel 2025, con una crescita del 22%. Le donne risultano esposte alla perdita di QALYs il doppio degli uomini e la maggior parte di QALYs perse sono conseguenza di frattura del femore

Questi dati hanno portato la stessa Unione Europea ad insistere sulla necessità di incrementare le azioni di prevenzione

dell'osteoporosi quale priorità da conseguire tramite iniziative di sanità pubblica. Le linee guida danno la prevenzione delle fratture associate all'osteoporosi come un obiettivo che, ove raggiunto, permetterà non solo di migliorare la qualità della vita delle singole persone ma anche la riduzione drastica di costi sociali e di economia sanitaria. Grazie alla migliore comprensione delle cause, alla facilità di accesso alla diagnosi ed alla possibilità di trattamento prima che si manifestino le fratture oggi si ritiene possibile una reale prevenzione dell'osteoporosi e delle complicanze ad essa associate.

#### **BIBLIOGRAFIA**

1. Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, et al. Mortality risk associated with low- trauma and subsequent fracture in men and women. *JAMA* 2009;301:513-21.
2. Kanis JA and the WHO Study Group. 1994 Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Synopsis of a WHO Report. *Osteoporosis Int* 4: 368-381.
3. Osteoporosis in the European Union: Medical Management, Epidemiology and Economic Burden Arch Osteoporos 2013. Hernlund E, Svedbom A, Ivergard M, Compston J, et. al. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). *Arch Osteoporos* 2013 [in press]

## Le biotecnologie al servizio degli ammalati

Giovanni Minisola, Aldo Morrone

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

L'industria farmaceutica in Italia è la prima per impegno in Ricerca e Sviluppo e si caratterizza per una forte componente produttiva e per l'innovazione. Il prodotto finale è il farmaco che è da considerare un bene dal doppio contenuto: tangibile, documentato da standard qualitativi elevatissimi, e intangibile, rappresentato dal valore delle conoscenze che è alla base della produzione.

L'innovazione farmacologica nel trattamento delle malattie è stata lenta e poco rilevante fino alla fine dello scorso millennio, epoca in cui i farmaci impiegati erano piuttosto datati e la disponibilità di strumentazione non era adeguata. Negli ultimi anni abbiamo invece assistito a una vera rivoluzione copernicana nella terapia e nella diagnostica di molte e importanti malattie, ivi comprese quelle dell'apparato locomotore. Se è vero che vecchi farmaci hanno trovato nuove modalità di utilizzo e che nuovi strumenti hanno permesso di individuare precocemente le alterazioni strutturali e di misurare la progressione del danno anatomico, è altrettanto vero che il cambiamento sostanziale ha coinciso con l'innovazione biotecnologica. Il riferimento è ai nuovi farmaci prodotti con tecniche di biologia molecolare, i cosiddetti biologici, che hanno trovato ampie e gratificanti possibilità d'impiego specie in reumatologia, oncologia, gastroenterologia e dermatologia. I principali vantaggi derivanti dall'utilizzo di farmaci biologici nei pazienti per i quali sono indicati consistono nel controllo dell'attività di malattia sino alla remissione, nell'arresto del danno strutturale, nel recupero dell'abilità, nell'impatto favorevole sulla qualità della vita e sull'attesa di vita e, non da ultimo, nell'aumento della produttività. Quest'ultimo aspetto è di particolare interesse socio-economico perché le malattie nelle quali i farmaci biologici trovano specifica indicazione sono altamente invalidanti e colpiscono in molti

casi una popolazione giovane e in età lavorativa. Affinché tali benefici si esplicino sono fondamentali la precocità della diagnosi, la tempestività del trattamento e il superamento di vecchi ostacoli, quali la difficoltà degli stessi pazienti a riconoscere i sintomi della malattia nella fase iniziale e il ritardo del medico di medicina generale a indirizzare il paziente dall'esperto, generalmente a causa di inadeguata informazione, scarsa formazione e lacunosa conoscenza nelle nuove opportunità terapeutiche. Quando il paziente giunge all'osservazione specialistica deve essere aggiornato l'approccio "treat to target", un approccio applicato da tempo con successo nella gestione di condizioni croniche, come il diabete e l'ipertensione. Il concetto del "treat to target" implica la possibilità di raggiungere il più alto obiettivo terapeutico (remissione o bassa attività di malattia), a seconda della tipologia di paziente, utilizzando precocemente e rivalutando tempestivamente le terapie disponibili sulla base di un attento monitoraggio dell'attività di malattia<sup>[1,2]</sup>. L'individuazione tempestiva dei pazienti candidati al trattamento e il trattamento efficace rappresentano un'opportunità straordinaria in termini di ricadute economiche, sociali ed etiche. Stime di autorevoli centri di ricerca hanno tentato di quantificare il cosiddetto *cost of illness* di alcune patologie muscoloscheletriche; tale costo comprende non solo i costi diretti (farmaci, ricoveri, visite, esami diagnostici e terapia riabilitativa) ma anche gli indiretti, quali quelli legati alla perdita di produttività e quindi all'impossibilità di lavorare dei malati. I costi indiretti sono di gran lunga prevalenti rispetto ai diretti e il loro impatto socio-economico sulla collettività è molto rilevante. Alla luce dell'impatto socio-economico delle patologie per le quali sono indicati i farmaci frutto dell'innovazione biotecnologica, come i farmaci biologici, occorre inquadrare il tema

del loro costo in una prospettiva più ampia, che tenga conto dei vantaggi derivanti dalle concrete possibilità di risparmio su altre voci di bilancio dello Stato e della collettività, vantaggi che vanno ad aggiungersi a quelli di tipo clinico (*outcomes*) inimmaginabili sino a un decennio fa. Solo se si guarda la spesa per la terapia farmacologica in questa ottica e sotto questa prospettiva può emergere il vero e indiscutibile valore del farmaco innovativo per il paziente e per la società, come riconosciuto anche nel corso della recente indagine conoscitiva della Commissione Igiene e Sanità del Senato<sup>[3]</sup>. Ovviamente, in un contesto come quello che stiamo vivendo, è sempre più importante garantire che i farmaci innovativi vengano prescritti e somministrati in modo appropriato, nel rispetto delle linee guida esistenti. Il medico non deve sottrarsi a tale dovere e, anzi, deve tenere in grande conto la sostenibilità complessiva del sistema sanitario. Ogni legittima e doverosa verifica di appropriatezza non si può tradurre tuttavia in un razionamento improprio delle risorse. Con specifico riferimento ai farmaci innovativi impiegabili per il trattamento delle patologie osteoarticolari di tipo immunoflogistico, va sottolineato che l'Italia si caratterizza per il più basso tasso di penetrazione dei farmaci biologici tra i 5 maggiori Paesi dell'Unione Europea e per una posizione in Europa di secondo piano, indicativa di scarsa attenzione delle Autorità competenti ai problemi dei malati reumatici<sup>[4]</sup>. Inoltre, non si può non considerare, con amarezza se non con vergogna, il problema più generale dei tempi di accesso all'innovazione che vede ancora una volta l'Italia in una posizione non certo lusinghiera, con una media di 326 giorni di ritardo tra l'autorizzazione dell'EMA e la disponibilità dei farmaci a livello nazionale<sup>[5]</sup>. Se si entra poi nel dettaglio dei comportamenti delle varie Regioni, emerge che, a dispetto dell'intesa Stato-Regioni, persiste una scandalosa difformità di comportamento tra Regione e Regione per quel che concerne i tempi di inserimento dei farmaci nei rispettivi prontuari terapeutici (PTOR), situazione questa in contrasto con il diritto di tutti gli italiani a un'assistenza improntata ad un principio di uguaglianza e non di discriminazione<sup>[6]</sup>. E' quindi assolutamente necessario prevedere regole sovregionali che coniughino la soddisfazione delle legittime aspettative dei pazienti con la sostenibilità del sistema e, ovviamente, è preliminarmente necessario identificare chi ha titolo per normare. Al di là delle persistenti lungaggini amministrative e

delle inammissibili diversità interregionali e intraregionali possibili in un sistema, come quello italiano, condizionato in ambito sanitario da personalismi comportamentali e interpretativi, vi è il tema, non certo secondario, della libertà di scelta del clinico. I farmaci innovativi già in commercio, che hanno rivoluzionato la terapia di molte e importanti malattie lasciando intravedere la concreta prospettiva della remissione globale, nonché le nuove molecole che stanno per arrivare, costituiscono le armi a disposizione del clinico per individuare la terapia più appropriata per il singolo paziente e per personalizzare il trattamento secondo criteri di efficacia e sicurezza. Si tratta di criteri di trattamento ai quali il medico deve fare riferimento quando ritiene di dovere utilizzare farmaci biotecnologici, la cui complessità richiede modalità di ingaggio differenti da quelle previste per i vecchi farmaci di sintesi chimica. La rivendicazione dell'autonomia del clinico, quando accompagnata da appropriatezza prescrittiva, è un servizio al paziente e un adempimento all'impegno di contribuire, con fatti e non con parole, alla realizzazione e al mantenimento di un sistema sanitario economicamente ed eticamente sostenibile. La biotecnologia, altrimenti, rischia di essere uno sterile esercizio scientifico di ricerca, segno di modernità e progresso, ma privo di ricadute rilevanti quanto a produzione di salute. L'innovazione biotecnologica ha un impatto favorevole sul sistema economico del Paese: garantire salute significa anche tutelare la capacità lavorativa dei soggetti colpiti e la loro produttività. Un soggetto malato, la cui malattia è gestita e mandata in remissione grazie ai farmaci innovativi, continua ad avere un ruolo attivo nella società senza dovere essere costretto ad abbandonare il proprio lavoro e a rappresentare un peso economico e sociale per la collettività.

## BIBLIOGRAFIA

1. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010, 69:631-7
2. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann. Rheum. Dis.* 2010, 69:964-75
3. XII Commissione permanente Igiene e Sanità. Indagine conoscitiva sulle malattie ad andamento degenerativo di particolare rilevanza sociale, con specifico riguardo al tumore della mammella, alle malattie reumatiche croniche ed alla sindrome HIV. Roma: Senato della Repubblica, 2011.

4. Kobelt G, Kasteng F. Access to innovative treatments in rheumatoid arthritis in Europe, 2009: <http://www.comparatorreports.se/Access%20to%20RA%20Treatments%20October%202009.pdf>
5. Patient W.A.I.T. (Waiting Access Innovative Therapies) Indicator per farmaci con autorizzazione EMA tra il 1° gennaio 2007 e il 31 dicembre 2009: [www.efpia.org](http://www.efpia.org)
6. Pammolli F, Integlia D. I farmaci ospedalieri tra Europa, Stato, Regioni e cittadini. Federalismo per i cittadini o federalismo di burocrazia? Quaderno CERM 1/2009



## Calcio e fosfato: due ioni importanti per la salute delle ossa

Giuseppe Vezzoli, Lorenza Macrina, Teresa Arcidiacono

Unità di Nefrologia e Dialisi, Università Vita Salute, Ospedale San Raffaele IRCCS, Milano

---

**Riassunto.** L'apporto dietetico di calcio contribuisce all'acquisizione del picco di massa ossea durante lo sviluppo e al mantenimento della massa minerale ossea nell'età adulta. Un adeguato apporto di calcio nel corso dell'accrescimento appare quindi fondamentale per sminuire il rischio di osteoporosi e fratture. L'effetto positivo del fosfato sul tessuto osseo viene suggerito dagli studi che dimostrano come la malattia ipofosforemiche causino osteomalacia e rachitismo. E' stato anche sottolineato come un corretto equilibrio tra fosfato e calcio nella dieta possa essere fondamentale per un ottimale sviluppo osseo.

Questi dati ben si accordano con i risultati degli studi cellulari, nei quali viene dimostrato come il calcio extracellulare, attraverso l'attivazione del suo recettore cellulare specifico, mantenga il trofismo delle cellule ossee e stimoli gli osteoblasti a depositare tessuto osseo. L'influsso di fosfato negli osteoblasti, che avviene attraverso un carrier specifico sito sulla membrana plasmatica, è in grado di attivare il processo di mineralizzazione ossea.

Queste caratteristiche biologiche ed epidemiologiche spiegano perché calcio e fosfato appaiono necessari e complementari per la salute dell'osso e perché la loro carenza produca quadri clinici differenti.

Parole chiave: apporto di calcio, apporto di fosfato, mineralizzazione ossea, osteoporosi, osteomalacia

**Abstract.** Dietary calcium intake contributes to the development of bone mass peak during growth and to the preservation of the bone mineral mass during maturity. An appropriate calcium intake during growth is crucial to minimize the risk of osteoporosis and fractures. The positive effect of phosphate on bone tissue is indicated by studies showing that hypophosphatemic disorders result in osteomalacia and rickets. It has been also highlighted that a correct balance between dietary phosphate and calcium is crucial for the correct bone development.

These findings agree with cellular studies that demonstrate how extracellular calcium, through the activation of its specific cellular receptor, maintains bone cell vitality and stimulates osteoblasts to produce bone tissue. Phosphate influx into osteoblasts that occurs through a specific carrier on the plasma membrane can activate bone mineralization process.

These epidemiological and biological characteristics explain why calcium and phosphate are necessary and complementary for bone healthy and why their deficiency results in different clinical disorders.

Keywords: calcium intake, phosphate intake, bone mineralization, osteoporosis, osteomalacia

---

### INTRODUZIONE

Lo scheletro contiene circa il 99% del calcio e l'80% del fosfato dell'organismo umano organizzati come idrossiapatite  $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ , che stratificandosi sulla matrice organica compone il tessuto osseo e ne garantisce la resistenza meccanica. L'apporto dietetico di calcio e fosfato è considerato perciò sostanziale per la salute ossea, cioè per l'acquisizione del picco di massa ossea durante lo sviluppo e per il mantenimento della massa minerale ossea nell'età adulta. La possibilità di rifornirsi di calcio e fosfato è perciò

fondamentale per sminuire il rischio di osteoporosi. Soprattutto per il calcio vengono raccomandate dei precisi livelli di intake dietetico per evitare un bilancio negativo: 1300 mg/die di calcio sono raccomandati nella prima giovinezza (14-18 anni) per sostenere l'accrescimento; 1000 mg/die sono raccomandati nella maturità (uomini fino a 70 anni e donne fino a 50 anni); 1200 mg/die sono indicati negli uomini anziani e nelle donne in menopausa per prevenire l'osteoporosi.

A livello biologico, sia calcio che fosfato influenzano la funzione delle cellule ossee. Il

calcio modula il rimodellamento osseo interagendo con un recettore ad esso sensibile (CaSR) posto sulla membrana plasmatica delle cellule ossee. I risultati ottenuti nei topi knockout per il CaSR dimostrano che esso stimola la formazione ossea attivando gli osteoblasti e limita il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti<sup>[1]</sup>. Il fosfato interviene a sua volta sul rimodellamento osseo attivando la mineralizzazione del tessuto osteoide da parte degli osteoblasti attraverso il carrier del fosfato PiT1 posto sulla membrana plasmatica<sup>[2]</sup> Inoltre il fosfato stimola la maturazione degli osteociti che a loro volta intervengono nell'omeostasi del fosfato secernendo FGF23, un ormone che inibisce il riassorbimento tubulare del fosfato e la sintesi tubulare di calcitriolo<sup>[3]</sup>. Nel presente lavoro saranno affrontati gli aspetti clinici ed epidemiologico-nutrizionali che dimostrano l'importanza degli ioni calcio e fosfato per lo sviluppo osseo. Considereremo anche alcuni aspetti cellulari di questa relazione.

#### INTAKE DI CALCIO E LO SVILUPPO OSSEO

Studi longitudinali in ragazzi di diverse etnie hanno dimostrato come un inadeguato apporto dietetico di calcio nel corso della crescita può compromettere il picco di massa ossea e predisporre allo sviluppo di osteoporosi e fratturazione nel corso dell'età adulta<sup>[4,5]</sup>. Circa il 70% dell'apporto dietetico di calcio è garantito dai latticini, mentre la restante parte si deve ai vegetali, soprattutto frutta secca, e alle acque minerali. Il contenuto di calcio dei formaggi varia da 200 mg a 1300 mg di calcio per etto in rapporto alla stagionatura<sup>[6]</sup>. Uno studio americano ha osservato come le donne con un basso consumo di latte durante l'infanzia e l'adolescenza presentano un elevato rischio di fratturazione e una bassa massa minerale ossea in età adulta<sup>[7]</sup>. Allo stesso modo, i ragazzi NeoZelandesi che nel corso dell'infanzia non avevano mangiato latte vaccino presentavano un rischio più elevato di fratture in età pre-pubere<sup>[8]</sup>. L'effetto positivo dell'intake alimentare di calcio sull'accrescimento osseo e sulla massa minerale è stato anche apprezzato in studi d'intervento che supplementavano giovani di diversa etnia con calcio o prodotti caseari per una durata massima di 2 anni. Il maggiore giovamento era rilevato nello scheletro appendicolare ai siti radiale e femorale, nelle ragazze con basso intake di calcio e in chi restava in stadio prepuberale nel corso dello studio<sup>[9-13]</sup>. Era inoltre osservato che l'effetto benefico dei supplementi di calcio sulla massa ossea persisteva a distanza di tempo

nonostante la relativa brevità (2 anni) del periodo di supplementazione<sup>[14]</sup>. Studi d'intervento di durata maggiore che iniziavano la supplementazione di calcio intorno a 10 anni di età hanno dimostrato che l'effetto sulla massa minerale avveniva nella pubertà e rallentava nella ultima fase della adolescenza. Tutti questi studi ovviamente non sono in grado di dimostrare se la supplementazione di calcio in età giovanile può ridurre il rischio di fratturazione ed osteoporosi, ma è intuibile il loro beneficio in questo senso quando si considera che i giovani che hanno sofferto di fratture dell'arto superiore presentavano massa ossea di pochi punti percentuali più bassa rispetto alla media generale<sup>[8,15]</sup>.

Studi di bilancio hanno calcolato l'intake di calcio ottimale per ottenere una ritenzione di calcio adeguata a sviluppare una massa ossea normale in giovani di entrambi i sessi. La ritenzione di calcio era proporzionale all'intake, ma il plateau di ritenzione di calcio era ottenuto a 1140 mg/die nei maschi e 1300 mg/die nelle ragazze di origine caucasica. I valori erano più bassi nella popolazione di etnia cinese<sup>[16-18]</sup>.

Oltre agli effetti descritti nei soggetti in accrescimento è stata anche riconosciuto il positivo effetto dei supplementi di calcio, da soli o in associazione con vitamina D, nel ridurre il rischio di fratturazione che è stato visto decrescere del 10% circa nelle diverse condizioni terapeutiche<sup>[19-21]</sup>.

In conclusione possiamo perciò affermare che l'apporto dietetico di calcio contribuisce in maniera sostanziale all'acquisizione del picco di massa ossea durante lo sviluppo e al mantenimento della massa minerale ossea nell'età adulta. La possibilità di accumulare calcio nel corso dell'accrescimento appare quindi fondamentale per sminuire il rischio di osteoporosi.

Questi dati ben si accordano con i risultati degli studi cellulari, nei quali viene dimostrato come, attraverso la attivazione del CaSR, il calcio preservi il trofismo delle cellule ossee e favorisca la deposizione di tessuto osseo e la sua mineralizzazione da parte degli osteoblasti<sup>[1]</sup>.

#### METABOLISMO DEL FOSFATO E SALUTE OSSEA

A differenza del calcio, il fosfato non è stato oggetto di studi specifici per valutare l'impatto del suo intake nutrizionale sulla massa ossea. L'importanza del fosfato per lo sviluppo scheletrico è però facilmente intuibile se si considera il fenotipo dei pazienti con ipofosforemia secondaria a perdita renale.



Questi pazienti manifestano rachitismo se l'ipofosforemia esordisce nell'infanzia oppure osteomalacia se l'ipofosforemia esordisce dopo la fine dell'accrescimento scheletrico<sup>[22]</sup>. Indipendentemente dalla causa, questo gruppo di malattie trova il suo principale elemento patogenetico nella iperproduzione del fattore di crescita dei fibroblasti 23 (FGF23). FGF23 viene secreto dagli osteociti secondariamente al carico di fosfato e viene considerato come un ormone che, secreto nell'osso, trova nel rene il suo organo target. FGF23 inibisce il riassorbimento tubulare prossimale del fosfato e causa la riduzione della fosforemia. Oltre a questo, FGF23 inibisce anche la sintesi renale di calcitriolo e la produzione di PTH<sup>[22]</sup>. L'ipofosforemia e il deficit di calcitriolo determinano quindi un danno osseo che si manifesta come osteomalacia. Questo quadro è stato per la prima volta osservato nei pazienti affetti da osteomalacia oncogenica dove era secondaria alla produzione di FGF23 da parte di tumori<sup>[22]</sup>. Lo stesso fenotipo sviluppato dai pazienti con osteomalacia oncogenica viene osservato in diverse malattie monogeniche (tab.1) che con diversi meccanismi aumentano la produzione di FGF23 e causano rachitismo ipofosforemico<sup>[22]</sup>.

Tab.1 malattie ereditarie monogeniche caratterizzate da rachitismo ed ipofosforemia secondaria a deficit riassorbitivo renale. Due tipi di carrier, NPT2a e NPT2c, sono responsabili del trasporto del fosfato nel tubulo prossimale. Le mutazione del canale 5 del cloro causa la Sindrome di Dent, una malattia con difetti multipli di riassorbimento del tubulo prossimale tra i quali il deficit di riassorbimento del fosfato.

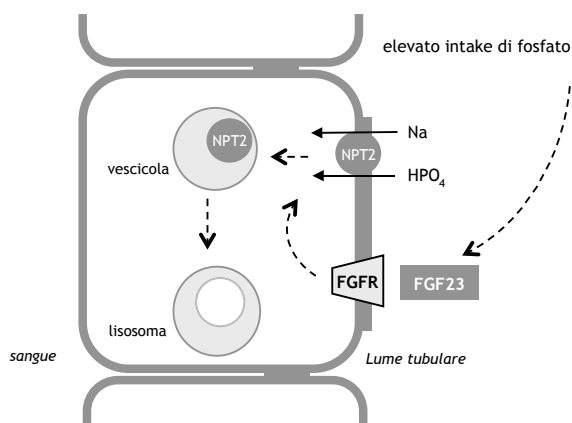
Gene	proteina e funzione	locus	fenotipo
PHEX	endoproteasi che agisce su FGF23 mancata inattivazione di FGF23	Xp22.1	rachitismo ipofosforemia ipocalciuria deficit produzione calcitriolo ridotta proteolisi di FGF23
FGF23	fattore di crescita dei fibroblasti resistenza di FGF23 al catabolismo	12p12.3	rachitismo ipofosforemia ipocalciuria deficit produzione calcitriolo resistenza di FGF23 a PHEX
DNP1	fosfoproteina della matrice della dentina mancata inattivazione di FGF23	4q21	rachitismo ipofosforemia ipocalciuria deficit produzione calcitriolo ridotto catabolismo di FGF23

NPT2a	carrier sodio-fosfato NPT2a deficit riassorbimento del fosfato	5q35.3	rachitismo ipofosforemia ipercalciuria stimolata produzione di calcitriolo FGF23 normale
NPT2c	carrier sodio fosfato NPT2c deficit riassorbimento del fosfato	9q33.2-34.2	rachitismo ipofosforemia ipercalciuria stimolata produzione di calcitriolo FGF23 normale
CLCN5	canale del cloro 5 alterazione della formazione dei lisosomi deficit endocitosi	Xp11.22	rachitismo ipofosforemia ipercalciuria stimolata produzione di calcitriolo FGF23 normale perdita urinaria glucosio, amminoacidi proteinuria con PM<10000 D

Il rachitismo ipofosforemico X-linked è il più frequente ed è causato dalle mutazioni del gene PHEX che codifica per una endoproteasi che inattiva la molecola di FGF23. Il rachitismo ipofosforemico autosomico dominante è sostenuto dalle mutazione del gene di FGF23. Le forme autosomiche recessive sono secondarie al gene DMP1 che codifica per una proteina non collagenica della matrice ossea antagonista di FGF23. A causa della ridotta sintesi di calcitriolo questi pazienti, oltre che ipofosforemici, sono tendenzialmente ipocalciurici. Fa eccezione una malattia causata dalla inattivazione del carrier renale del fosfato (rachitismo ipofosforemico con ipercalciuria) che si manifesta con rachitismo, ipofosforemia ma normale produzione di calcitriolo ed ipercalciuria. A livello cellulare renale, FGF23 causa l'internalizzazione dei carrier NPT2 per il riassorbimento tubulare prossimale del fosfato e diminuisce così la soglia di escrezione del fosfato (fig.1). Ne deriva un danno osseo per carenza di fosfato e calcitriolo caratterizzato dall'osteomalacia nell'adulto e dal rachitismo nel bambino<sup>[22]</sup>. L'ipofosforemia ha però anche un ruolo proprio nell'osteomalacia, perché inattiva il segnale che stimola l'osteoblasta a depositare idrossiapatite sulla matrice organica. Questo segnale consiste nell'influsso di fosfato nell'osteoblasta attraverso il carrier specifico PiT1. Esso contribuisce ad attivare la funzione osteosintetica dell'osteoblasta e la mineralizzazione del tessuto osseo<sup>[2]</sup>. Questi dati funzionali indicano l'importanza del fosfato per la corretta mineralizzazione ossea, anche se non è stata rilevata una associazione tra rischio

di frattura e fosfato dietetico o serico.

Fig. 1 le cellule del tubulo prossimale riassorbono fosfato mediante i carrier NPT2 (NPT2a e NPT2c) della membrana luminale. FGF23 viene sintetizzato dagli osteociti in condizioni di carico di fosfato. Il recettore FGFR, diventa specifico per FGF23 in presenza di un cofattore, che è la proteina Klotho. L'interazione tra FGF23 e FGFR, grazie a Klotho, causa l'internalizzazione dei carrier NPT2. La riduzione dell'espressione di NPT2 sulle membrane luminali causa la riduzione del riassorbimento di fosfato e la riduzione delle sue concentrazioni plasmatiche.



Solamente le concentrazioni seriche di FGF23 sono state associate al rischio di fratture vertebrali nei pazienti con insufficienza renale cronica non dialitica: tra questi pazienti coloro che avevano valori ematici di FGF23 superiori a 56.8 pg/ml erano predisposti alle fratture<sup>[23]</sup>. L'effetto positivo del fosfato sulla massa ossea viene però indirettamente suggerito dagli studi che dimostrano l'importanza dei latticini o della vitamina D sullo sviluppo osseo. Sia la vitamina D che i latticini garantiscono infatti un elevato apporto di fosfato e di calcio e, secondo diversi autori, potrebbe essere questa associazione a garantire l'effetto positivo del calcio sulla massa ossea più che il solo apporto di calcio. Un corretto equilibrio dietetico tra calcio e fosfato potrebbe perciò essere fondamentale per un risultato positivo sulla massa ossea e sul rischio di fratturazione<sup>[24,25]</sup>. Gli studi che mostrano i benefici ossei dei prodotti caseari sono in favore di questa conclusione, anche se una sua definitiva dimostrazione ancora manca. A favore di questo indirizzo, l'analisi dietetica ha registrato un cambiamento nelle abitudini alimentari della popolazione giovanile, caratterizzate dalla riduzione del consumo di latte e latticini, e dall'uso di bevande zuccherate ed acide, povere di calcio e ricche di fosfato, solfato e cloro, come quelle a base di cola. Questo cambiamento causa un elevato carico

acido alimentare che può contribuire ad un aumento del turnover scheletrico con un danno sulla massa minerale soprattutto in condizioni di deficit di calcio nella dieta<sup>[26,28]</sup>. A questo può aggiungersi la riduzione dell'assorbimento del calcio causato dal fosfato acido alimentare<sup>[26]</sup>. L'effetto negativo della dieta acidificante contemporanea viene però contraddetta dai risultati di alcuni studi che osservano come i supplementi di fosfato non causino un aumento delle perdite urinarie di calcio, ma favoriscano la ritenzione di calcio<sup>[29]</sup>. Questi dati sono oggi fonte di dibattito e necessitano di ulteriori specificazioni per valutare in quali condizioni ed in quali pazienti il carico cronico di fosfato o la sua carenza possano essere fonte di danno per il tessuto osseo.

### CALCIO, FOSFORO E OSSO, ASPETTI CELLULARI

Gli studi condotti dimostrano che mentre il deficit dietetico di calcio predispone alla osteoporosi, il deficit di fosfato predispone all'osteomalacia. Questo fa supporre che oltre alla carenza dei materiali usati per produrre idrossiapatite, il loro deficit interferisca con la normale biologia del tessuto osseo. Gli osteoblasti, come probabilmente anche le altre cellule ossee, infatti sono provvisti di un recettore per il calcio interstiziale (CaSR) e di un carrier per l'influsso del fosfato (PiT1). Queste due molecole regolano le funzioni osteogeniche degli osteoblasti in relazione alla disponibilità ambientale di calcio e fosfato<sup>[1,2]</sup>. Il CaSR non è ancora stato clonato negli osteociti ed osteoclasti, ma è più che probabile che anche queste cellule possiedano questo sensore dato che la loro attività, come quella osteoblastica, è influenzata dal calcio extracellulare. Lo studio del CaSR nel tessuto osseo dei topi knockout per il suo gene ha dimostrato che la sua attivazione da parte del calcio sostiene il turnover osseo, influenzando sia la fase del riassorbimento che la fase della deposizione<sup>[30]</sup>. Lo studio delle diverse cellule ossee ha dimostrato che il CaSR regola la differenziazione e l'attività degli osteoblasti promuovendo il loro trofismo, la mineralizzazione e lo sviluppo osseo<sup>[1,31]</sup>. I precursori degli osteoclasti risentono del calcio extracellulare che ne riduce la trasformazione in osteoclasti. E' perciò possibile che l'aumento del calcio del fluido extracellulare osseo durante il riassorbimento sia un segnale per il reclutamento di osteoblasti e per l'inattivazione degli osteoclasti<sup>[32,33]</sup>.

Il fosfato non possiede un proprio recettore sulle membrane cellulari, ma è verosimile che il

carrier PiT1 abbia un ruolo simile al CaSR, poiché l'influsso di fosfato da esso mediato fa da tramite tra il fosfato extracellulare e la regolazione delle funzioni cellulari. I pochi studi eseguiti dimostrano che PiT1 attiva la mineralizzazione del tessuto osteoide da parte degli osteoblasti<sup>[2]</sup>. Studi in ambito cardiovascolare dimostrano che PiT1 è espresso anche nelle cellule muscolari lisce della parete arteriosa. E' stato dimostrato che, attraverso di esso, l'innalzamento delle concentrazioni di fosfato nel medium di coltura sono capaci di far differenziare queste cellule arteriosa in senso osteoblastico dando il via alla calcificazione della parete arteriosa<sup>[34]</sup>. E' perciò possibile che PiT1 sia responsabile dello stimolo che induce gli osteoblasti a deporre idrossiapatite in ambienti ricchi di fosfato e che questo accada anche in cellule non osteogeniche.

## CONCLUSIONI

La dieta è la fonte a cui attingere per rifornire di calcio e fosfato il tessuto osseo in crescita ed il rimodellamento osseo. I due ioni non hanno però solamente un ruolo passivo, ma influenzano il corretto sviluppo scheletrico stimolando direttamente l'attività delle cellule ossee. Il fosfato stimola la mineralizzazione ossea agendo sugli osteoblasti, mentre il calcio attiva gli osteoblasti promuovendone la vitalità e la funzione. Queste caratteristiche spiegano perché calcio e fosfato appaiono necessari per la salute dell'osso e perchè la loro carenza produca quadri clinici differenti: mentre il deficit di calcio predispone alla osteoporosi, il deficit di fosfato indirizza verso l'osteomalacia. Il contributo dei due ioni alla salute ossea appare perciò complementare e fondamentale per lo sviluppo osseo e per la prevenzione delle fratture.

## BIBLIOGRAFIA

- Dvorak-Ewell MM, Chen TH, Liang N. Osteoblast extracellular Ca-sensing receptor regulates bone development, mineralization, and turnover. *J Bone Miner Res* 2011, 26: 2935-2947.
- Yoshiko Y, Candelieri GA, Maeda N, Aubin JE. Osteoblast autonomous Pi regulation via Pit1 plays a role in bone mineralization. *Mol Cell Biol* 2007, 27: 4465-4474,
- Feng JQ, Clinkenbeard EL, Yuan B, White KE, Drezner MK. Osteocyte regulation of phosphate homeostasis and bone mineralization underlies the pathophysiology of the heritable disorders of rickets and osteomalacia. *Bone* 2013, 54: 213-221.
- Vatanparast H, Baxter-Jones A, Faulkner RA, Bailey DA, Whiting SJ. Positive effects of vegetable and fruit consumption and calcium intake on bone mineral accrual in boys during growth from childhood to adolescence: the University of Saskatchewan Pediatric Bone Mineral Accrual Study. *Am J Clin Nutr* 2005, 82: 700-706.
- Zhu K, Greenfield H, Zhang Q et al. Growth and bone mineral accretion during puberty in Chinese girls: a five-year longitudinal study. *J Bone Miner Res* 2008, 23: 167-172.
- Gueguen L, Pointillart A. The bioavailability of dietary calcium. *J Am Coll Nutr* 2000, 19:119s-136s.
- Kalkwarf HJ, Khoury JC, Lanphear BP. Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women. *Am J Clin Nutr* 2003, 77: 257-265.
- Goulding A, Rockell JE, Black RE, Grant AM, Jones IE, Williams SM. Children who avoid drinking cow's milk are at increased risk for prepubertal bone fractures. *J Am Diet Assoc* 2004, 104: 250-253.
- Lee WT, Leung SS, Wang SH et al. Double-blind, controlled calcium supplementation and bone mineral accretion in children accustomed to a low-calcium diet. *Am J Clin Nutr* 1994, 60: 744-750.
- Bonjour JP, Carrie AL, Ferrari S et al. Calcium enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Invest* 1997, 99: 1287-1294.
- Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Impact of dairy products and dietary calcium on bone-mineral content in children: results of a meta-analysis. *Bone* 2008, 43: 312-321.
- Lloyd T, Andon MB, Rollings N, et al. Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. *JAMA* 1993, 270: 841-844.
- Chevalley T, Bonjour JP, Ferrari S, Hans D, Rizzoli R. Skeletal site selectivity in the effects of calcium supplementation on areal bone mineral density gain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in prepubertal boys. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90: 3342-3349.
- Bonjour JP, Chevalley T, Ammann P, Slosman D, Rizzoli R. Gain in bone mineral mass in prepubertal girls 3.5 years after discontinuation of calcium supplementation: a follow-up study. *Lancet* 2001, 358: 1208-1212.
- Ferrari SL, Chevalley T, Bonjour JP, Rizzoli R. Childhood fractures are associated with decreased bone mass gain during puberty: an early marker of persistent bone fragility? *J Bone Miner Res* 2006, 21: 501-507.
- Jackman LA, Millane SS, Martin BR et al. Calcium retention in relation to calcium intake and postmenarcheal age in adolescent females. *Am J Clin Nutr* 1997, 66: 327-333
- Braun M, Martin BR, Kern M et al. Calcium retention in adolescent boys on a range of controlled calcium intakes. *Am J Clin Nutr* 2006, 84: 414-418
- Wu L, Martin BR, Braun MM et al. Calcium requirements and metabolism in Chinese-American boys and girls. *J Bone Miner Res* 2010, 25: 1842-1849.
- Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007, 370: 657-666.
- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354: 669-683.
- DIPART (Vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis

- of 68 500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010, 340: b5463.
22. Berndt T, Kumar R. Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis. *Annu Rev Physiol* 2007, 69: 341-359.
  23. Kanda E, Yoshida M, Sasaki S. Applicabilità of fibroblast growth factor 23 for evaluation of risk of vertebral fracture and chronic kidney disease-mineral bone disease in elderly chronic kidneydisease patients. *BMC Nephrol* 2012, 13: 122.
  24. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2007, 86: 1780-290.
  25. Bonjour JP. Calcium and phosphate: a duet of ions playing for bone health. *J Am Coll Nutr.* 2011, 30(Suppl 1): 438s-448s.
  26. Tucker KL, Morita K, Qiao N, Hannan MT, Cupples LA, Kiel DP. Colas, but not other carbonated beverages, are associated with low bone mineral density in older women: the Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr* 2006, 84: 936-942
  27. Kemi VE, Karkkainen MU, Lamberg-Allardt CJ. High phosphorus intakes acutely and negatively affect Ca and bone metabolism in a dose-dependent manner in healthy young females. *Br J Nutr* 2006, 96:545-552.
  28. Kristensen M, Jensen M, Kudsk J, Henriksen M, Molgaard C. Short-term effects on bone turnover of replacing milk with cola beverages: a 10-day interventional study in young men. *Osteoporos Int* 2005, 16: 1803-1808.
  29. Fenton TR, Lyon AW, Eliasziw M, Tough S, Hanley DA. Phosphate decreases urine calcium and increases calcium balance: a meta-analysis of the osteoporosis acid-ash diet hypothesis. *Nutrition Journal* 2009, 8: 41-56.
  30. Xue Y, Xiao Y, Liu J. The calcium-sensing receptor complements parathyroid hormone-induced bone turnover in discrete skeletal compartments in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012, 302: E841-E851.
  31. Chang W, Tu C, Chen TH et al. The extracellular calcium-sensing receptor (CaSR) is a critical modulator of skeletal development. *Sci Signal* 2008, 1: ra1.
  32. Mentaverri R, Yano S, Chattopadhyay N et al. The calcium sensing receptor is directly involved in both osteoclast differentiation and apoptosis. *FASEB J* 2006, 20: 2562-2564.
  33. Marie P. The calcium-sensing receptor in bone cells: A potential therapeutic target in osteoporosis. *Bone* 2010, 46: 571-576.
  34. Jono S, McKee MD, Murry CE et al. Phosphate Regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res.* 2000, 87: e10-e17.

## Correlazioni fra scheletro e tessuto adiposo

Enrica Grisoglio, Giancarlo Isaia

Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino, SC Geriatria e Malattie Metaboliche dell'Osso AO Città della Salute e della Scienza

---

**Riassunto.** La patogenesi comune dell'osteoporosi e dell'obesità va ricercata in fattori genetici, ambientali ed ormonali e, nonostante queste due patologie siano sempre state considerate come due condizioni non correlate, recenti studi hanno evidenziato tre aspetti fisiopatologici comuni alle due patologie, tali da suggerire una possibile interazione tra lo scheletro e il tessuto adiposo.

La secrezione da parte degli adipociti di citochine che agiscono direttamente sull'osso.

La produzione di adipochine che influenzano il SNC stimolando il sistema beta adrenergico.

L'effetto paracrino che le cellule adipose del midollo osseo hanno sulle vicine cellule dello scheletro.

Si può pertanto affermare che l'obesità è dannosa anche per la salute delle ossa. E' pertanto assai importante mantenere costante il peso corporeo soprattutto in età avanzata al fine di prevenire non soltanto le malattie cardiovascolari, respiratorie, metaboliche ma anche per salvaguardare la salute dello scheletro.

Parole chiave: obesità, osteoporosi, adipochine, osteoblasti

**Abstract.** The common pathogenesis of osteoporosis and obesity must be sought in genetic, environmental and hormonal factors, and although these two diseases have always been considered as two unrelated conditions, recent studies have highlighted three pathophysiological aspects common to both diseases, such as to suggest a possible interaction between the skeleton and adipose tissue.

The secretion of cytokines by adipocytes that act directly on bone.

The production of adipokines that affect the CNS by stimulating the beta adrenergic system.

The paracrine effect determined on the close skeletal cells by fat cells of the bone marrow.

Therefore, obesity is harmful for the health of bones. Hence, it is very important to maintain a constant body weight, especially in old age in order to prevent not only cardiovascular, respiratory, and metabolic disease, but also to safeguard the health of the skeleton.

Keywords: obesity, osteoporosis, adipokines, osteoblasts

---

### INTRODUZIONE

L'obesità (abnorme accumulo di tessuto adiposo per un eccessivo introito rispetto al dispendio energetico) e l'osteoporosi (malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da ridotta massa ossea che si accompagna ad un aumento del rischio di frattura.<sup>[5]</sup>) sono due patologie molto importanti e diffuse (nel mondo si stima che circa 400 milioni di individui siano obesi e che in Italia circa 4,5 milioni di persone sono affetti da osteoporosi) in quanto entrambe hanno un elevato impatto in termini di morbilità e di mortalità e rivestono un ruolo cruciale nel determinare la qualità della vita.<sup>[1-4]</sup> Gli individui obesi infatti sono spesso affetti da ipertensione, dislipidemie, diabete e malattie cardiovascolari come l'infarto e l'ictus e le

fratture colpiscono circa un terzo delle donne in post-menopausa e sono causa di grave morbilità, mortalità e costi elevati in ambito sanitario. L'obesità è sempre stata considerata un fattore protettivo contro l'osteoporosi, principalmente per un'aumentata aromatizzazione degli androgeni con maggior produzione di estrogeni nel tessuto adiposo nelle donne in post-menopausa, mentre il basso peso corporeo si ritiene rappresenti un importante fattore di rischio per le fratture<sup>[6-7]</sup>. Il meccanismo con cui il tessuto adiposo e l'osso si integrano probabilmente va ricercato in diverse adipochine che agiscono sulla formazione e sul riassorbimento dell'osso. Inoltre, recentemente si è ipotizzato che l'osso sia un organo endocrino che attraverso la produzione di osteocalcina

controlli il peso corporeo e l'omeostasi del metabolismo glicidico. Il collegamento tra grasso e osso sembra costituire un sistema di controllo omeostatico nel quale le adipochine e le molecole prodotte da osteoblasti e da osteoclasti costituiscano un link tra tessuto adiposo e tessuto osseo, anche se il meccanismo con cui questi processi avvengono non è ancora completamente conosciuto<sup>[8-10]</sup>. In particolare, anche se diversi studi indicano che le donne con un BMI compreso tra 25 e 30 sono protette dall'osteoporosi, vi sono altri studi che sembrano smentire queste evidenze suggerendo che l'obesità (BMI>30) potrebbe interferire con la salute dell'osso in quanto quest'ultimo può regolare il metabolismo osseo e può essere coinvolto nella patogenesi dell'osteoporosi<sup>[7-11,12]</sup>.

### DATI EPIDEMIOLOGICI E CLINICI

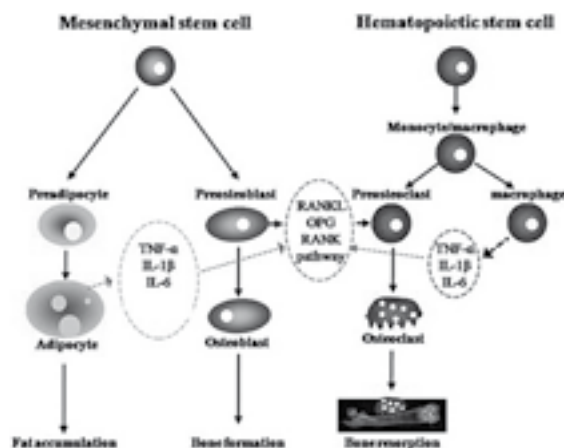
Da tempo è noto che l'aumento del peso e dell'indice di massa corporea (BMI) si correla positivamente con l'aumento della massa minerale ossea (BMD), riducendo il rischio di osteoporosi, mentre, al contrario la diminuzione del peso causa una perdita del tessuto osseo sia negli uomini che nelle donne<sup>[11]</sup>. Tuttavia, recenti studi epidemiologici e clinici, hanno suggerito come l'obesità possa essere un fattore di rischio per l'osteoporosi e le fratture. Lo studio di Greco et al ha mostrato che le donne obese (BMI>30) presentano una riduzione significativa della densità minerale ossea a livello vertebrale<sup>[13]</sup>, mentre lo studio di Premaor et al evidenzia che vi è un'elevata prevalenza (28%) di obese anche tra donne con fratture patologiche<sup>[14]</sup>. Inoltre lo studio di Migliaccio et al ha dimostrato che è soprattutto l'accumulo di grasso a livello del tronco che si correla negativamente con il BMD indipendentemente dai livelli di vitamina D<sup>[15]</sup>.

### FISIOPATOLOGIA

La patogenesi comunw dell'osteoporosi e dell'obesità va ricercata in fattori genetici, ambientali ed ormonali. L'osteoporosi si determina quando vi è una maggior riassorbimento (promosso dagli osteoclasti) rispetto alla formazione ossea (promossa dagli osteoblasti), mentre l'obesità si verifica quando vi è eccessivo introito rispetto al limitato dispendio energetico. Nonostante queste due patologie siano sempre state considerate come due condizioni non correlate, recenti studi pongono l'attenzione su una possibile interazione tra lo scheletro e il tessuto adiposo. Anzitutto è stato evidenziato come sia presente

una stretta connessione tra gli adipociti e gli osteoblasti i quali derivano da una comune cellula mesenchimale stromale multipotente (MSC). Questa cellula si può differenziare in osteoblasta in seguito all'espressione del fattore RUNX2, mentre l'espressione del fattore PPAR $\gamma$ 2 inibisce la differenziazione osteoblastica favorendo la trasformazione della MSC in adipocita<sup>[16]</sup> (Fig.1).

Fig.1 Tessuto osseo regolato dagli adipociti, dagli osteoblasti e dagli osteoclasti. (da Cao Jay J. Effects of obesity on bone metabolism, J Orth Surg and Res 2011, modif)

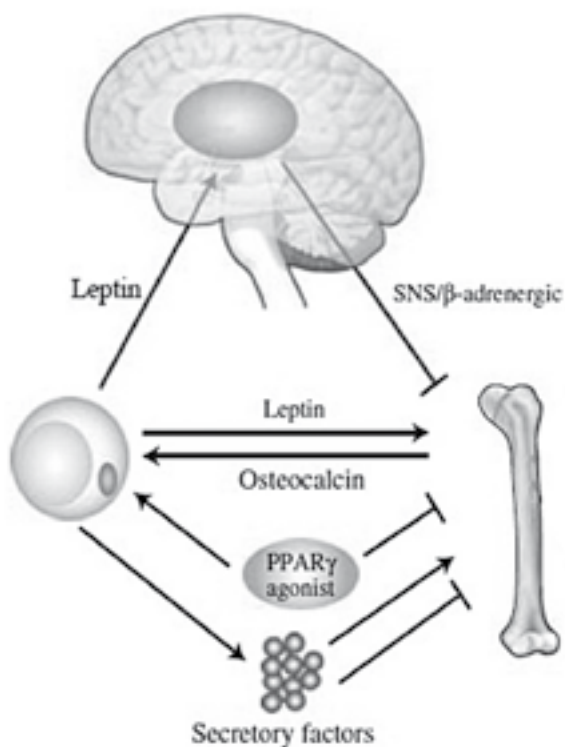


Il tessuto adiposo sembra possa influenzare il rimodellamento osseo attraverso tre meccanismi:

- 1) La secrezione da parte degli adipociti di citochine che agiscono direttamente sull'osso. L'obesità sembra aumentare il riassorbimento osseo a causa della produzione di citochine come IL6, e TNF $\alpha$  da parte degli adipociti che sono capaci di stimolare l'osteoclastogenesi attraverso la via del RANKL/RANK/osteoprotegerina<sup>[17]</sup>.
- 2) La produzione di adipochine che influenzano il SNC stimolando il sistema beta adrenergico. Adipochine, come la leptina e l'adiponectina, sembrano avere un ruolo nella patogenesi dell'osteoporosi: la leptina sembra avere un duplice effetto in quanto, da una parte stimola direttamente la formazione ossea, proteggendo le donne in menopausa dal rischio di fratture, dall'altra sembra inibire la formazione ossea attraverso l'ipotalamo ed il sistema nervoso simpatico. Lo studio di Ducy et al ha osservato come topi obesi senza la leptina (ob/ob mice) o senza il suo recettore (db/db mice) presentassero un maggior volume dell'osso trabecolare a livello della colonna per aumento della formazione ossea, nonostante tali topi

fossero ipogonadici e ipercortisolemici<sup>[18]</sup>. Inoltre Takenada et al. hanno esteso queste ricerche dimostrando che l'infusione di leptina a livello intracerebroventricolare agisce mediante il sistema nervoso simpatico inibendo la formazione ossea in quanto gli osteoblasti esprimono recettori  $\beta$ -adrenergici<sup>[19]</sup>. L'adiponectina, invece, si è dimostrata la più importante citochina associata negativamente alla densità minerale ossea indipendentemente dal sesso e dall'età<sup>[20]</sup>. L'ultima dimostrazione del controllo dello scheletro sul tessuto adiposo deriva dal rilascio dell'osteocalcina da parte degli osteoblasti. Lee et al hanno dimostrato che topi senza il gene per l'osteocalcina sono protetti dall'obesità<sup>[21]</sup>. (Figura 2)

Fig.2 Modello della connessione tra osso e tessuto adiposo (da Kawai M., de Paula F., Rosen C.J. New insights into osteoporosis: the bone-fat connection, J Intern Med, 2012, modif.)



- 3) L'effetto paracrino che le cellule adipose del midollo osseo hanno sulle vicine cellule dello scheletro. Lo studio di Duque ha dimostrato come con il progredire dell'età sembra predominare la differenziazione della MSC in adipocita rispetto agli osteoblasti: la crescente quantità di grasso nel midollo osso così generata influenza il turnover osseo direttamente attraverso l'inibizione della funzione e della sopravvivenza degli osteoblasti, mentre favorisce la promozione

e attivazione degli osteoclasti<sup>[22-24]</sup>.

## CONCLUSIONI

L'evidenza dell'interazione tra tessuto adiposo e osso è molto complessa ed può essere riassunta nella tabella 1<sup>[23]</sup>.

Tab.1 Ipotesi a favore o contro dell'effetto protettivo del grasso sullo scheletro

A FAVORE (ruolo protettivo dell'obesità sull'osso)	CONTRO
Aumento di peso favorisce la formazione della corticale ossea	Citochine infiammatorie prodotte dal tessuto adiposo aumentano il riassorbimento osseo
Aumentata protezione contro le cadute e le fratture	Acidi grassi stimolano il riassorbimento
Azione diretta della leptina che stimola direttamente la formazione ossea	Leptina inibisce la formazione ossea attraverso il sistema nervoso simpatico
Attività dell'aromatasi che converte gli androgeni in estrogeni	Attivazione della PPAR $\gamma$ che inibisce la formazione ossea e stimola il riassorbimento

Possiamo concludere che diversi dati suggeriscono che l'obesità è dannosa anche per la salute delle ossa. E' pertanto assai importante mantenere costante il peso corporeo soprattutto in età avanzata al fine di prevenire non soltanto le malattie cardiovascolari, respiratorie, metaboliche ma anche per salvaguardare la salute dello scheletro.

## BIBLIOGRAFIA

- Hu FB. Overweight and obesity in women: health risks and consequences; J Womens Health (Larchmt) 2003; 12: 163-172.
- MCTigue K, Larson JC et al. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese woman; JAMA 2006; 296: 79-86.
- Rosner S. Obesity: the disease of twenty-first century. Int J Obes Relat Metabol Disord 2002; 2006 Suppl 4: S2-S4.
- NIH Consensus development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. JAMA 2001; 285: 785-795.
- Adami S, Bertoldo F et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis, Reumatismo, 2009;61(4):1-25
- Felson DT, Zang Y et al. Effects of weight and body mass index on bone mineral density in men and women: the Framingham study. J Bone Miner Res 1993; 8: 567-573
- Albala C, Yanez m et al. Obesity as a protective factor for postmenopausal osteoporosis, Int J Relat Metab Disord 1996; 20:1027-1032.
- Gomez-Ambrosi J, Rodriguez A et al. The bone-adipose axis in obesity and weight loss, Obes Surg 2008; 18: 1134-43.
- Takenada S. Effect of obesity on bone metabolism. Clin

- calcium 2008; 18: 632-7.
10. Gimble JM, Zvonic S, et al. Playing with Bone and Fat, *J Cell Biochem* 2206; 98: 251-66.
  11. Reid IR, Plank LD, et al. Fat mass is an important determinant of whole body bone density in premenopausal women but non in men, *J Clin Endoc Metab* 1992; 75: 779-82.
  12. Zhao Lj, Jiang H, et al. Correlation of obesity and osteoporosis: effect of fat on determination of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 17-29.
  13. Greco E.A., Fornari R., et al. Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index, *Int J Clin Pract* 2010; 64, 6: 817-820.
  14. Premaor M.O, Pilbrow L., et al. Obesity and Fractures in Postmenopausal Women, *JBMR* 2010 Vol.25, 2: 292-297
  15. Migliaccio S, Greco E.A, et al. Negative association between trunk fat, insulin resistance and skeleton in obese women, *WJD* 2013; 4(2): 31-39
  16. Jeyabalan J., Shah M., et al. AMP- activated protein kinase pathway and bone metabolism, *J Endocrinol* 2012; 212: 277-290
  17. Cao Jay J. Effects of obesity on bone metabolism, *J Orth Surg and Res* 2011, 6:30
  18. Ducey P, et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass, *Natural clinical practice*, 2000, *Cell* 100:197-207
  19. Takeda S., et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system, *Natural clinical practice*, 2002 *Cell* 111:305-317
  20. Biver E., Salliot C., et al. Influence of Adipokines and Ghrelin on Bone Mineral Density and Fracture Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis, *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96 (9):2703-2713
  21. Lee N.K., Sowa H., et al. Endocrine Regulation of Energy Metabolism by the Skeleton, *Cell* 2007;130: 456-469
  22. Duque G. Bone and fat connection in aging bone, *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 429-434
  23. Rosen C., Bouxsein M.L.. Mechanisms of Disease: is osteoporosis the obesity of bone?, *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006 vol.2 no1
  24. Kawai M., de Paula F., Rosen C.J.. New insights into osteoporosis :the bone-fat connection, *J Intern Med*, 2012; 272:317-328



## Associazione tra colesterolo sierico e BMD

Manuela Stefanelli<sup>1</sup>, Laura Tafaro<sup>1</sup>, Antonio Martocchia<sup>1</sup>, Giulia M. Falaschi<sup>1</sup>, Ilaria Indiano<sup>1</sup>, Elisabetta A. De Marinis<sup>1</sup>, Silvia Raja<sup>1</sup>, Stefania Giordano<sup>1</sup>, Lavinia Toussan<sup>1</sup>, Antonio Devito<sup>1</sup>, Delia Sprini<sup>2</sup>, Paolo Falaschi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>AOU Sant'Andrea, Facoltà di Medicina e Psicologia, Roma; <sup>2</sup>Dip. Medicina Interna, Università di Palermo

---

**Riassunto.** L'Osteoporosi è tra le principali patologie geriatriche e si caratterizza per l'insorgenza di fratture da fragilità, dovute alla riduzione della massa e alla compromissione della resistenza ossea.

Studi epidemiologici osservazionali hanno evidenziato che esiste una correlazione positiva tra patologie cardiovascolari e osteoporosi, dove l'ipercolesterolemia potrebbe essere indicata come possibile collegamento. Alcuni studi clinici affermano che esiste una relazione genetica tra BMD e HDL. Studi in vitro hanno indicato che l'ipercolesterolemia influenza la differenziazione mesenchimale verso la linea adipogenica sfavorendo la linea osteogenica. Numerosi altri studi hanno evidenziato come una dieta iperlipidica possa determinare un fenotipo osteoporotico. Risultati opposti provengono da un grande studio trasversale olandese che afferma che un livello elevato di HDL è vantaggioso nella prevenzione di malattie cardiovascolari ed è allo stesso tempo sfavorevole per la BMD. Negli ultimi anni si è concentrata molto l'attenzione degli studiosi su azione ed effetti delle due classi farmacologiche principali tra gli ipolipemizzanti e gli antiassorbitivi ossei, rispettivamente statine e bisfosfonati, aventi come bersaglio comune la via del mevalonato. Studi in vivo hanno mostrato sia effetti positivi dei bisfosfonati sul profilo lipidico e la progressione dell'aterosclerosi, sia effetti positivi delle statine sulla densità minerale ossea e sulla riduzione del rischio di fratture.

Parole chiave: osteoporosi, bmd, bisfosfonati, statine, colesterolo

**Abstract.** Osteoporosis is one of the major geriatric diseases and is characterized by the occurrence of fragility fractures, due to reduced mass and impaired bone strength.

Observational epidemiological studies have shown that there is a positive correlation between cardiovascular diseases and osteoporosis, where hypercholesterolemia may be indicated as a possible link. Clinical studies show that there is a genetic relationship between BMD and HDL. Studies in vitro have shown that hypercholesterolemia influence the mesenchymal differentiation towards the line adipogenic disfavoring the osteogenic line. Several other studies have shown that a high fat diet could result in an osteoporotic phenotype. Opposite results come from a large cross-sectional netherlander study which shows that a high level of HDL is beneficial in the prevention of cardiovascular disease and is at the same time unfavorable for the BMD. In the last few years phisicians focused their attention about action and effects of the two drug classes among the main lipid-lowering and anti-resorptive bone, respectively statins and bisphosphonates, which have as their common target the mevalonate pathway. In vivo studies have shown both positive effects of bisphosphonates on lipid profile and the progression of atherosclerosis, both positive effects of statins on bone mineral density and reducing fracture risk.

Keywords: osteoporosis, bmd, bisphosphonates, statins, cholesterol

---

### INTRODUZIONE

L'osteoporosi è una patologia caratterizzata dalla perdita della massa ossea e dall'alterazione della microarchitettura ossea con un aumentato rischio di fratture pertanto può condizionare significativamente l'aspettativa e la qualità di vita del paziente. L'osteoporosi è una condizione comune nelle donne in post menopausa ma, può verificarsi anche negli uomini, soprattutto in età avanzata. L'invecchiamento della popola-

zione rende la patologia osteoporotica uno dei maggiori problemi di salute pubblica a livello mondiale. Si calcola infatti che nel mondo circa 200 milioni di persone siano affette da osteoporosi che provoca ogni anno più di 2.3 milioni di fratture che diventeranno 6.2 milioni nel 2050<sup>[1-2]</sup>.

L'osteoporosi e la patologia cardiovascolare (CVD) rappresentano le principali cause di morbidità e disabilità nell'anziano; recente-

mente è stata evidenziata una stretta correlazione tra queste due patologie invalidanti a livello epidemiologico, genetico, patogenetico e terapeutico. Sono stati ipotizzati diversi meccanismi etiopatogenetici comuni: deficit estrogenici, fumo, stress ossidativo, infiammazione e malnutrizione, nessuno di questi è però sufficiente a chiarire la relazione che lega tra loro queste condizioni cliniche<sup>[3]</sup>. Negli ultimi anni evidenze scientifiche hanno indicato anche il colesterolo come un possibile fattore chiave nella comune patogenesi di cardiovasculopatie e osteoporosi. Il colesterolo è una molecola ormai nota tra i fattori di rischio cardiovascolare e gioca un ruolo chiave anche nella regolazione della differenziazione cellulare ma i diversi studi che hanno valutato la correlazione tra ipercolesterolemia e osteoporosi non hanno ancora raggiunto risultati certi e definiti.

#### RAPPORTO COLESTEROLO TOTALE E BMD

Uno studio cinese ha evidenziato nei topi una stretta correlazione tra osteoporosi e ipercolesterolemia indotta da una dieta ad elevato contenuto lipidico, indipendentemente dal background ormonale. In questo studio il colesterolo sembra inibire la proliferazione e la differenziazione degli osteoblasti e ridurre la formazione ossea tramite la riduzione dell'espressione della proteina morfogenetica ossea (BMP2) e l'incremento dello stress ossidativo<sup>[4]</sup>. Uno studio americano ha evidenziato che l'ipercolesterolemia alimentare, sempre nei topi ipercolesterolemici, promuove l'osteoclastogenesi determinando una alterazione dell'osso sia trabecolare che corticale riducendo la resistenza ossea alle fratture in sede femorale<sup>[5]</sup>. Al contrario dati epidemiologici tratti dal "Framingham Osteoporosis Study", (712 donne e 450 uomini di età 31-61 anni) non hanno evidenziato alcuna associazione tra osteoporosi, valutata su diversi siti tramite ultrasonografia ossea quantitativa (QUS), e colesterolo sierico. I livelli di colesterolo sia nelle donne che negli uomini di età media non sembrerebbero avere implicazioni a lungo termine nell'insorgenza di osteoporosi. Questo studio ha il limite di non aver considerato le singole frazioni del colesterolo ed essendo uno studio longitudinale di lunghissima durata i soggetti più fragili (ipercolesterolemici e osteoporotici) potrebbero non aver vissuto abbastanza da essere sottoposti alla densitometria 34 anni dopo<sup>[6]</sup>. D'altra parte anche Tanko et al<sup>[7]</sup> nei loro studi, dapprima in vitro e poi su 340 donne dell'età tra 50 e 75 anni

in post menopausa, non ha osservato un'associazione tra colesterolo sierico e BMD vertebrale. Gli autori di questo studio hanno concluso che la debole associazione tra BMD della colonna e colesterolo sierico potrebbe essere spiegata dal fatto che entrambe le variabili sono dovute alla deficienza degli estrogeni piuttosto che a diretta influenza del colesterolo sierico sulla funzione osteoblastica.

#### RAPPORTO HDL-BMD

La maggior parte della ricerca si è focalizzata sul rapporto tra colesterolo totale e la BMD nonostante siano le lipoproteine ad alta densità (HDL) ad essere più associate con la patologia cardiovascolare<sup>[3]</sup>. La correlazione tra la frazione HDL del colesterolo e la BMD è controversa, uno studio svedese molto ampio (6886 donne) non ha riscontrato associazioni di alcun tipo tra la frazione libera del colesterolo HDL e la BMD<sup>[8]</sup>. Uno studio americano ancora più ampio su 13,592 soggetti di entrambi i sessi ha invece riscontrato una relazione positiva tra HDL e BMD in una prima analisi, in seguito in seconda analisi dopo la correzione delle variabili età, sesso, e assetto ormonale l'associazione si perdeva<sup>[9]</sup>.

Uno studio italiano su 717 donne e 265 uomini condotto dal gruppo di Adami<sup>[10]</sup> non ha riscontrato alcuna associazione tra HDL e BMD totale nelle donne dopo la correzione di eventuali variabili confondenti come la percentuale di massa grassa, la massa magra e l'età. Inoltre, non hanno evidenziato alcuna associazione tra HDL e BMD femorale nell'uomo nonostante la correzione statistica per numerose variabili. Uno studio olandese condotto da Buizert<sup>[11]</sup> su un campione di 620 donne e 635 uomini con i dati tratti dal "The Longitudinal study of Amsterdam", non ha riscontrato nessuna associazione tra colesterolo sierico totale e densità minerale ossea misurata tramite QUS. Al contrario gli autori hanno mostrato una correlazione inversa tra HDL e BMD, quindi il profilo lipidico favorevole nella prevenzione della patologia cardiovascolare (cioè alti livelli di HDL e un basso colesterolo totale) è allo stesso tempo sfavorevole alla BMD<sup>[11]</sup>.

Il meccanismo sottostante la relazione negativa tra HDL e BMD è ancora incerto: diversi studi sui topi hanno esaminato l'influenza del colesterolo e in particolare degli ossisteroli (derivati ossigenati di colesterolo), sulla differenziazione delle cellule staminali mesenchimali (MSC). Queste cellule sono i progenitori di osteoblasti, condrociti, miociti, adipociti, e fibroblasti. Generalmente, nell'osteoporosi si riscontra che

nel midollo osseo la differenziazione adipogenica viene favorita a costo di quella osteogenica. Gli ossisteroli sembrano stimolare invece, la differenziazione mesenchimale in senso osteogenico ma, d'altra parte, favorirebbero la formazione di placche calcifiche nei vasi<sup>[12-13-14]</sup>. Una delle azioni delle HDL consisterebbe nel rimuovere gli ossisteroli dai tessuti periferici<sup>[11-12]</sup>, azione che quindi risulterebbe positiva per evitare la formazione aterosclerotica ma negativa sull'osteof ormazione e quindi sulla BMD come osservato da Buizert et al<sup>[11]</sup>.

## ASSOCIAZIONE INDIRECTA TRA HDL E BMD

### Link ormonale

Gli estrogeni mantengono il trofismo osseo ed hanno quindi un'azione protettiva nei confronti dell'osteoporosi inoltre, stimolano la sintesi di trigliceridi e delle HDL proteggendo le pareti vasali dal danno arteriosclerotico. Il meccanismo attraverso cui gli estrogeni aumentano il colesterolo HDL è dato dall'inibizione della lipasi epatica, enzima che catabolizza il

colesterolo HDL<sup>[15-16-17]</sup>. E' noto come la diminuzione dei livelli di estrogeni nella post menopausa rappresenti una componente chiave nell'aumento del rischio di fratture e di eventi cardiovascolari. Gli estrogeni potrebbero quindi essere un fattore indiretto che spiegherebbe l'associazione positiva tra elevati livelli di HDL e BMD<sup>[7-18]</sup>.

### Link Genetico

E' stato ipotizzato che, un gene pleiotropico potrebbe in qualche modo modificare direttamente i livelli di HDL nel siero modificando sia la produzione sia la clearance e danneggiare anche la massa ossea. Studi in vitro hanno ampiamente dimostrato che esistono loci genetici comuni per BMD e HDL e che un singolo gene può influire il colesterolo sierico e la BMD. Differenze razziali possono giustificare la mancanza di correlazione positiva tra BMD e colesterolo. Nella tabella 1, sono presentati i principali geni per cui è stata riportata un'associazione genetica tra HDL sierica e BMD<sup>[19]</sup>.

Tab.1 Geni associati con HDL e BMD (Modificato da Ackert-Bicknell 2012)<sup>[19]</sup>.

Genes associated with both HDL and BMD			
Gene symbol	Gene name	Evidence of genetic association	ref
ABCG8	ATP-binding cassette, subfamily G (WHITE), member 8	Was identified as a candidate gene for a mouse HDL QTL on Chromosome 17. Polymorphisms are associated with serum HDL levels in human subjects. <i>Abcg8</i> <sup>-/-</sup> mice have higher BMD.	85-88
APOE	Apolipoprotein E	<i>ApoE</i> <sup>-/-</sup> mice have increased BMD. Well established genetic association with HDL in humans. Inconsistent association between APOE polymorphisms and BMD and fracture in humans.	38, 79, 89-93
ESR1	Estrogen receptor 1 (alpha)	Is one of two receptors for estrogen. Loss of estrogen at menopause is associated with increased osteoclast activity. <i>Ers1</i> knockout male mice exhibit higher BMD and higher serum HDL levels.	36, 94-96
GHRH	Growth hormone releasing hormone	Signals for release of growth hormone. Growth hormone acts both directly and indirectly on bone. Patients with growth hormone deficiency have low levels of HDL and have low bone mass. Polymorphisms in the GHRH gene are associated with proximal femur and spinal BMD	97-99
IL6	Interleukin 6	<i>IL6</i> <sup>-/-</sup> mice have decreased BMD. Polymorphisms associated with both HDL and BMD in human subjects.	100-108
MTHFR	5,10-methyltetrahydrofolate reductase	Mutations in this gene causes hyperhomocysteinemia, a risk factor for both CVD and osteoporosis. Polymorphisms in this gene are associated with both HDL and BMD in human subjects.	109-113
PON1	paraoxonase 1	Numerous studies have linked polymorphisms in this gene with HDL levels. Polymorphism in this gene may be associated with femoral neck and spine BMD in humans. Other studies have suggested no association with BMD but association with fracture	38, 114, 115
PPARG	peroxisome proliferator activated receptor gamma	<i>Pparg</i> <sup>-/-</sup> mice have higher bone mass. Polymorphisms in PPARG interact with dietary fat to affect BMD in humans. The common C161T and Pro12Ala polymorphisms are associated with HDL levels in humans.	40, 116-121
INF	tumor necrosis factor	<i>Tnf</i> <sup>-/-</sup> mice have increased bone mineral density. Polymorphisms in this gene are associated with both HDL and BMD in human subjects.	122-127

### Link immune

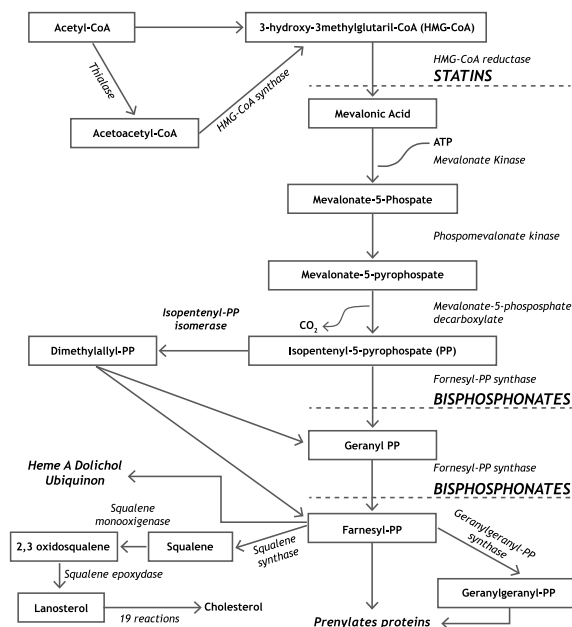
La fisiopatologia dell'osteoporosi è complessa e multifattoriale, in particolare in riferimento agli effetti modulatori del sistema immunitario sull'omeostasi dell'osso. Il ruolo dei lipidi e delle lipoproteine ossidate nella fisiopatologia dell'osteoporosi sono stati analizzati in molti studi. In particolare, nello studio condotto presso l'Università della California e Los Angeles (UCLA) dal gruppo della ricercatrice Effros R.<sup>[20]</sup> è stato evidenziato il ruolo chiave di mediazione dei linfociti T nella perdita ossea nei topi esposti ad una dieta iperlipidica. Questo gruppo, basandosi sulle evidenze scientifiche riscontrate, ha proposto i linfociti T come possibile link tra la perdita ossea ed il colesterolo. E' stato evidenziato che i linfociti T esposti a LDL ossidate mostrano un incremento nell'espressione del messaggero RANKL e delle citochine associate all'infiammazione come IL6, TNF $\alpha$ , IL1 con attivazione dell'osteoclastogenesi. Questa evidenza potrebbe far supporre che interventi terapeutici nutrizionali con antiossidanti potrebbero modulare lo stress ossidativo e quindi limitare i danni che da esso derivano.

### Link farmacologico

I farmaci più utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi sono i bisfosfonati che riducono il riassorbimento osseo tramite l'inibizione e l'apoptosi degli osteoclasti mentre, le statine sono la classe farmacologica più efficace nel trattamento dei disturbi del metabolismo lipidico e quindi nella prevenzione dell'aterosclerosi tramite la loro azione sulla riduzione della biosintesi epatica del colesterolo. Recentemente si è concentrata molto l'attenzione degli studiosi sugli effetti benefici delle statine e dei bisfosfonati, i cosiddetti effetti pleiotropici dei farmaci<sup>[21]</sup>. Alcuni recenti studi clinici hanno evidenziato come i bifosfonati potrebbero possedere anche in vivo effetti positivi, sulla progressione dell'aterosclerosi, sul profilo lipidico e sulla morbilità e mortalità cardiovascolare<sup>[22-23]</sup>. Anche se sono necessari ulteriori studi, prospettici e specificatamente progettati, per chiarire, definitivamente, il nuovo potenziale terapeutico di questi farmaci 'antichi', il bersaglio comune della loro azione potrebbe essere la via biochimica del mevalonato sulla quale agiscono bisfosfonati e statine (Fig.1). Il possibile utilizzo di statine e bisfosfonati sulla via del mevalonato e della biosintesi a valle degli isoprenoidi è stato largamente studiato<sup>[22,23]</sup>. La via del mevalonato gioca un

ruolo chiave nella regolazione della sintesi cellulare del colesterolo e nel controllo della proliferazione cellulare tramite la generazione di intermediari isoprenoidi.<sup>[22]</sup>

Fig.1 Via del Mevalonato (Modificato da Mansueto P et al. 2011)<sup>[23]</sup>.



L'importante scoperta che questa via giochi un ruolo significativo nel metabolismo osseo ha spinto numerosi studiosi verso la ricerca di trattamenti anti osteoporosi alternativi<sup>[23]</sup>. Sebbene il meccanismo della via del mevalonato sia stato ben analizzato, esistono ancora aspetti controversi, essenzialmente perché esistono dei limiti dati dalle differenze tra gli studi clinici e sperimentali. Gli effetti delle statine sulla massa ossea e del turnover osseo sono controversi, ma sono stati osservati effetti benefici in studi controllati<sup>[24-25]</sup>. E' ancora dubbio se l'effetto delle statine sull'osso sia dovuto ad un'azione diretta dei farmaci o se sia conseguenziale alla riduzione dei livelli sierici di colesterolo o se sia dovuto alla riduzione dello stress da infiammazione come affermano alcuni ricercatori<sup>[23-25]</sup>. In diversi studi è stato evidenziato che alcune statine esercitano i loro effetti sulle ossa stimolando sia l'attività osteoblastica, con aumento dell'espressione della proteina morfogenetica ossea (BMP-2), sia inibendo la formazione di fattori che promuovono l'attività osteoclastica, in particolare il RANKL. Studi sui topi hanno mostrato che in particolare la lovastatina e la simvastatina sembrano essere correlate ad aumento d attività osteoblastica e un aumento di volume dell'osso spugnoso quando

somministrare. È stato quindi dedotto che in dosi appropriate le statine potrebbero avere applicazioni terapeutiche per il trattamento dell'osteoporosi<sup>[24-25]</sup>. Gli effetti delle statine sui markers biochimici del turnover osseo sono però controversi: sono stati riportati sia livelli aumentati che ridotti dei suddetti marcatori<sup>[21-22]</sup>. Due trials clinici che si ponevano come endpoint quello di valutare eventi cardiovascolari hanno fallito nel dimostrare gli effetti delle statine nella prevenzione delle fratture<sup>[27-28]</sup>. Non esistono evidenze sufficienti per raccomandare l'uso clinico delle statine per i possibili effetti benefici sullo scheletro<sup>[22]</sup>.

## CONCLUSIONI

È difficile confrontare tra loro i numerosi studi (Tab.2) presenti in letteratura a causa delle differenze nella composizione delle coorti di studio e dei limiti nell'arruolamento dei soggetti (analisi limitata ad alcune fasce di età, pochi dati sul genere maschile, la presenza di multiple variabili confondenti) pertanto, sono necessari ulteriori studi per chiarire in modo più preciso la relazione che lega colesterolo e osteoporosi e per identificare nuovi orizzonti terapeutici.

Tab.2 Studi sulla relazione tra HDL e BMD (Modificato da Ackert-Bicknell)<sup>[19]</sup>.

Study cohort	relationship between HDL-C and BDM	ref
1,234 pre- and 931 post-menopausal Korean women	Positive association between HDL-C and lumbar spine BMD in post-menopausal women	13
4,613 pre- and 2,661 post-menopausal Korean women	Positive association between HDL-C and lumbar spine BMD in post-menopausal women	14
295 Korean men and 166 women	Positive association between HDL-C and BMD in men	15
399 post-menopausal Korean women	Weak negative association between HDL-C and lumbar spine and femoral neck BMD	16
289 Caucasian Spanish men (64±9 years of age)	No association between HDL-C and lumbar spine and femoral neck BMD. Half of subjects had hypercholesterolemia	17
620 men and 635 post-menopausal Dutch women (65-88 years of age)	Both men and women in the highest quartile of HDL-C had significantly lower BMD of the calcaneus compared to the lowest quartile (as measured by quantitative ultrasound)	18
107 post-menopausal Turkish women	No differences in serum HDL-C levels in osteoporotic versus non osteoporotic patients	19
224 pre-, 273 post-menopausal Australian women	Negative association between HDL-C and total hip, femoral neck and whole body BMD in pre-menopausal and post-menopausal women on HRT	21

101 osteoporotic and 72 normal post-menopausal Italian women	HDL was significantly higher in osteoporotic women compared to non-osteoporotic controls	22
465 men and 448 women from the United Kingdom	Negative association between HDL-C lumbar spine BMD and total femoral BMD in women and between HDL-C total femoral BMD in men	23
1176 post-menopausal Danish women	No association between HDL-C and BMD of either the lumbar spine or total hip	24
7137 men, 4585 pre- and 2248 post-menopausal women from China	No association between HDL-C and whole body BMC in any group	25
375 pre- and 355 post-menopausal Korean women	No association between HDL-C and BMD at lumbar spine or hip	26
13,592 American men and women	Positive relationship between HDL and BMD in crude analysis. No association between HDL-C and BMD after adjustment for age, sex and menopausal status	27
717 women and 265 men from Italy	Negative association with HDL and whole body BMD in women (not significant after correction for % Fat, lean mass and age). Negative association between HDL and hip BMD in men even after correction	28
2830 women and 2170 men from Taiwan	Negative association between HDL-C and BMD of the wrist in whole cohort. No association when cohort is divided by sex and menopausal status	29
214 post-menopausal Japanese women	Positive association between HDL-C and BMD of the lumbar spine and radius	30
6886 Swedish women	Negative association between HDL-C and BMD of the wrist regardless of hormonal status	31

## BIBLIOGRAFIA

- Shoback D. Update in osteoporosis and metabolic bone disorders, *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:747-53.
- Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects, *J Clin Invest* 2005, 115: 3318-25.
- Anagnostis P. et al., Atherosclerosis and osteoporosis: age dependent degenerative processes or related entities?, *Osteoporos Int* 2009, 20 (2): 197-207.
- You L. et al. High cholesterol diet increases osteoporosis risk via inhibiting bone formation in rats, *Acta Pharmacologica Sinica* 2011, 32: 1498-150.
- Pelton K, Krieder J, Joiner D, Freeman MR, Goldstein SA, Solomon KR. Hypercholesterolemia promotes an osteoporotic phenotype, *Am J Pathol.*, 2012, 181 (3): 928-36.
- Samelson A.C. et al. Long-term effects of serum cholesterol on bone mineral density in women and men: the Framingham Osteoporosis Study, *Bone* 2004, 34: 557- 61
- Tanko L.B., Bagger Y.Z., Nielsen S.B, Christianen C. Does serum cholesterol contribute to vertebral bone loss in postmenopausal women?, *Bone* 2003, 32: 8-14.
- Lidfeldt J et al. The influence of hormonal status and

- features of the metabolic syndrome on bone density: a population-based study of Swedish women aged 50 to 59 years. The women's health in the Lund area study, *Metabolism* 2002, 51: 267-70.
9. Solomon DH, Avorn J, Canning CF, Wang PS. Lipid levels and bone mineral density, *Am J Med.* 2005, 118-1414
  10. Adami S et al. Relationship between lipids and bone mass in 2 cohorts of healthy women and men, *Calcif Tissue Int.* 2004, 74:136-42.
  11. Buizert P.J. et al. Lipid Levels: A Link Between Cardiovascular Disease and Osteoporosis?, *Journal Of Bone And Mineral Research* 2009, 8: 1103-1109
  12. Nelson E.R. et al. The Oxysterol, 27-Hydroxycholesterol, Links Cholesterol Metabolism to Bone Homeostasis Through Its Actions on the Estrogen and Liver X Receptors, *McDonnell Endocrinology* 2011, 152(12):4691-4705.
  13. Parhami F., Garfinkel A., Demer L.. Role of Lipids in Osteoporosis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000, 20: 2346-48.
  14. Parhami F. et al. Role of the Cholesterol Biosynthetic Pathway in Osteoblastic Differentiation of Marrow Stromal Cells, *Journal Of Bone And Mineral Research* 2002, (17): 1997-2003.
  15. Godsland F, Wynn V, Crook D, Miller NE. Sex, plasma lipoproteins and atherosclerosis: prevailing assumptions and outstanding questions, *Am Heart J* 1987, 114: 1467-1503.
  16. Samsioe G et al. Effects of estrogen in various lipid constituents, *Consultant* 1990, 30: 58-62
  17. Tikkanen M, Nikkala EA, Kuusi T, Sipinen S. High density lipoprotein-2 and hepatic lipase: reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel, *J Clinical Endocrinol Metabol* 1982, 54: 1113-17.
  18. Gurer G, Sendur OF, Aydeniz A. Serum lipid in profile in postmenopausal women with osteoporosis or osteopenia, *South Med J* 2006, 99:95-6.
  19. Ackert-Bicknell C.L. HDL cholesterol and bone mineral density: Is there a genetic link?, *Bone* 2012, 50(2): 525-533
  20. Graham L.S et al. Bone Density and Hyperlipidemia: The T-lymphocyte Connection, *Journal of Bone and Mineral Research* 2010, 25 (11): 2460-69.
  21. Bauer D.C. HMG CoA reductase inhibitors and the skeleton: a comprehensive review, *Osteoporos Int* 2003, 14: 273-282
  22. Buhaescu I., Izzedine H. Mevalonate pathway: A review of clinical and therapeutical implications, *Clinical Biochemistry* 2007, 40: 575-584.
  23. Mansueto P. et al. Mevalonate Pathway: Role Of Bisphosphonates And Statins, *Acta Medica Mediterranea* 2011, 27: 85-95.
  24. Ross Garrett R., Mundy G.R. The role of statins as potential targets for bone formation, *Arthritis Res* 2002, 4: 237-240
  25. Hong Yin et al. Protection against osteoporosis by statins is linked to a reduction of oxidative stress and restoration of nitric oxide formation in aged and ovariectomized rats, *European Journal of Pharmacology* 2012, 674: 200-206
  26. Mundy G.R. et al, Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statin, *Science* 1999, 286:1946-9.
  27. Reid I.R. et al, Effect of pravastatin on frequency of fracture in the LIPID study: secondary analysis of a randomized controlled trial, *Lancet* 2001, 357: 509-12.
  28. Pederson T et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1996, 156: 2085-92.

## Osteoporosi e diabete mellito di tipo 2

Laura D'Erasmus, Emilio D'Erasmus

Medicina Interna e Malattie Metaboliche dell'Osso, Sapienza-Università di Roma

---

**Riassunto.** Uno stretto rapporto tra diabete mellito (DM) e osteoporosi (OP), due affezioni croniche ad alto impatto socio-economico, è stato segnalato da tempo.

Nel DM di tipo 2 il valore della densità minerale ossea (bone mineral density-BMD) è quasi sempre aumentato o, talora, normale. Nonostante la "quantità" di osso non sia ridotta risulta comunque aumentata l'incidenza delle fratture. Questa è legata soprattutto all'alterata "qualità" dell'osso, sostenuta da molteplici meccanismi in parte noti, quali ad esempio l'aumento dei prodotti finali della glicazione avanzata, con conseguente compromissione del collagene, in parte ancora solo ipotizzati. Importanti fattori di rischio per frattura sono la durata, il controllo metabolico e la gravità del DM, il tipo di terapia (uso di insulina o di tiazolidinedioni) e la presenza di complicanze (retinopatia, nefropatia, neuropatia, patologia cardiovascolare). Un ruolo di rilievo è svolto anche dai fattori che favoriscono le cadute.

Parole chiave: diabete mellito tipo 2, densità minerale ossea, qualità ossea, fratture, fattori di rischio

**Abstract.** In literature the relationship between diabetes mellitus (DM) and osteoporosis (OP), two chronic disease at high socio-economic impact, is already well established.

In type 2 DM, bone mineral density (BMD) is almost always increased, even if sometimes his value could be normal. In spite bone "quantity" is not reduced, fractures incidence is increased. The mean explanation is an altered bone "quality", supported by various mechanisms, in part well elucidated, such as the increase of advanced glycation end-products with consequent bone collagen deterioration, in part merely hypothetical. Duration of disease and its severity, metabolic control and type of therapy (insulin or thiazolidinediones), presence of complications (such retinopathy, nephropathy, neuropathy, cardiovascular diseases) are important risk factors for bone fractures. Other relevant factors involved in fracture are the well known predictors for falls.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, bone mineral density, bone quality, fractures, risk factors

---

### INTRODUZIONE

Il coinvolgimento scheletrico nel diabete mellito (DM) è stato segnalato da molti decenni, con le prime descrizioni di una "atrofia ossea" nei bambini con malattia di lunga durata<sup>[1,2]</sup>. Più recenti sono le dimostrazioni di una associazione tra DM e osteoporosi (OP) che, specie nel DM di tipo 2, per l'ampia diffusione delle due malattie nella popolazione generale, riveste un importante rilievo dal punto di vista socio-economico<sup>[3]</sup>.

E' stato calcolato che in Italia circa 3,5-4,0 milioni di donne e 1,0-1,2 milioni di uomini sono affetti da OP, con una incidenza rispettiva del 12% e del 4%<sup>[4,5]</sup>. Il DM ha una prevalenza di circa 3,0-3,5 milioni di persone, pari a oltre il 6% della popolazione<sup>[6]</sup>; nel 90-95% dei casi si

tratta del DM di tipo 2 che caratterizza in particolare l'età adulta/senile, analogamente all'OP, ed i soggetti obesi. Nel mondo, secondo i dati della World Health Organization del settembre 2012, ben 347 milioni di persone sono affette da DM, mentre l'OP è stimata oltre i 200 milioni<sup>[7,8]</sup>. Vista la diffusione delle due affezioni, in costante ascesa in tutto il mondo, si può parlare di una vera e propria "epidemia", con grande impatto sul piano dei costi sanitari. Lo stretto rapporto tra DM e OP ha ricevuto numerose conferme in letteratura<sup>[8,11]</sup>.

Nel caso del DM di tipo 1 un ruolo patogenetico importante, in particolare nel bambino e durante l'accrescimento, viene svolto, in cooperazione con altri fattori, dalla riduzione più o meno significativa della BMD (*bone mineral*

*density*). Nel DM di tipo 2 non si osserva quasi mai una riduzione della BMD; sembrerebbero prevalere altri meccanismi, intrinseci al tessuto osseo e/o extra-scheletrici. L'aumento delle fratture nel DM di tipo 2 non appare pertanto il frutto di una riduzione della "quantità" dell'osso ma piuttosto di alterazioni della sua "qualità". Tra le complicanze del DM, per il cattivo controllo metabolico, va ricordato il "piede diabetico", che però non è di stretta pertinenza metabolico-scheletrica, essendo la conseguenza della polineuropatia distale e dell'arteriopatia obliterante degli arti inferiori<sup>[3,10]</sup>.

### BMD/FRATTURE

La maggior parte degli studi documenta, nel DM di tipo 2, un valore di BMD più elevato rispetto a quello osservato nei soggetti di controllo. La bibliografia a questo riguardo è particolarmente ricca<sup>[3,8-11]</sup> anche se non mancano rare segnalazioni di una BMD normale o addirittura ridotta<sup>[3,12,13]</sup>.

Alcune delle discrepanze tra i diversi studi potrebbero essere ricondotte ad un "bias" nella selezione dei pazienti, non sempre "controllati" per peso corporeo o BMI (*body mass index*), definizione di DM e/o livelli di insulinemia, durata della malattia, presenza di una o più complicanze, tipo e durata della terapia<sup>[3]</sup>. Alcuni di questi fattori potrebbero influenzare il metabolismo osseo indipendentemente dal DM. Ampiamente note in letteratura sono le strette associazioni tra obesità e DM (8), tra BMI e BMD<sup>[14]</sup>, tra BMD e livelli di insulinemia<sup>[10]</sup> (si ricordi l'azione anabolica dell'ormone sull'osso), tra farmaci e BMD<sup>[15]</sup> e tra obesità e fratture, come osservato nel recente *Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women*<sup>[16]</sup>; tutti questi potrebbero risultare importanti fattori di confondimento. E' da sottolineare anche il fatto che le metodiche di misurazione della massa ossea utilizzate sono talora diverse e che spuri aumenti della BMD potrebbero essere dovuti alla eventuale presenza di calcificazioni vascolari, osteofitosi o iperostosi diffusa idiopatica<sup>[3]</sup>.

Indipendentemente da queste difficoltà, meta-analisi rigorose confermano nel DM tipo 2 la presenza di un aumento della BMD<sup>[11,17]</sup>. Ma e coll., in una recente metanalisi condotta su 3.437 pazienti e 19.139 controlli hanno preso in considerazione 15 studi osservazionali in cui la BMD veniva valutata mediante esame DEXA (*gold standard* per la diagnosi di OP); da questi dati si evince che la BMD nei pazienti affetti da DM risulta più elevata a livello della colonna vertebrale, del femore totale e del collo. I

risultati si confermano anche quando venga effettuata la distinzione per sesso<sup>[11]</sup>. Ma e coll. hanno anche osservato che l'età più giovanile, il sesso maschile e valori di BMI e di emoglobina glicosilata (*HbA1c*) più elevati (che, come noto, è espressione di un peggiore controllo glicemico) si associano ai maggiori incrementi di BMD<sup>[11]</sup>.

Come già accennato, anche nel DM di tipo 2, analogamente all' 1, aumenta l'incidenza delle fratture<sup>[3,8-10,18,19]</sup>, osservandosi un apparente paradosso tra il loro riscontro e i valori di BMD spesso aumentati o, solo talora, normali. I fattori di rischio per frattura nel tipo 2 sono riportati nella tabella 1(mod. da 10).

Le fratture da "stress" delle ossa del tarso e del metatarso sono relativamente comuni nel DM, come anche quelle del radio distale, dell'omero prossimale, delle vertebre e del femore<sup>[3]</sup>.

La frattura più grave in termini di morbidità e di mortalità è sicuramente quella di femore, che presenta un rischio relativo (RR), dopo correzione per età e BMI, compreso tra 6.9 e 12.25 nel tipo 1 e tra 1.5 e 2.66 nel DM di tipo 2. L'incidenza sembra quasi raddoppiare in presenza di una maggiore durata di malattia, con il trattamento insulinico (RR=2.66 nei trattati con insulina vs. RR=1.80 nella terapia con antidiabetici orali) e con la presenza di complicanze<sup>[3,20-22]</sup> (Tabella 1).

Tab.1 Fattori di rischio per frattura nel DM di tipo 2 (Modificata da: Hamann C. et al. 8, 297- 305,2012)

- 
- Presenza di retinopatia diabetica
  - Presenza di nefropatia diabetica
  - Presenza di neuropatia diabetica
  - Livelli elevati di pentosidina (AGEs)
  - Terapia con tiazolidinedioni in donne in postmenopausa
  - Terapia con insulina
  - Durata della malattia >10 anni
- 

La terapia insulinica potrebbe essere considerata, in un certo senso, alla stregua di marker di gravità della malattia.

Il RR di frattura del femore è minore nel tipo 2 rispetto all'1, venendo classificato tra quelli moderati<sup>[3,23]</sup>, forse perché verrebbe a mancare l'effetto anabolico dell'insulina, in eccesso in gran parte di questi soggetti<sup>[10]</sup>. In una recente metanalisi, basata su 12 lavori selezionati, è stato rilevato nel DM tipo 2 un RR di 1.7, senza differenze tra i due sessi<sup>[19]</sup>.

Schwartz e coll. riportano un RR di fratture vertebrali in donne anziane diabetiche pari a 1.06 e 1.09, a seconda che siano o meno in trattamento insulinico<sup>[20]</sup>. L'aumento del rischio di fratture vertebrali, le più difficili da valutare



dal punto di vista epidemiologico in assenza dell'esame morfometrico, è stato confermato in una recente ampia casistica di pazienti di sesso femminile affette da DM di tipo 2; le fratture morfometriche sono presenti in ben 970 su 2.239 donne studiate, pari al 43,3 % dei casi. Nell'analisi multivariata l'aumentato rischio di frattura vertebrale si associa, oltre che ad un'età più avanzata e ad una anamnesi positiva per frattura, al riscontro di patologie cardiovascolari<sup>[24]</sup>.

Un aumento significativo del rischio di frattura si segnala anche nei pazienti affetti da nefropatia diabetica sottoposti a trapianto renale (40%) rispetto ai soggetti trapiantati non diabetici (11%)<sup>[25]</sup>.

Circa la relazione generale tra BMD e frattura vi è consenso in letteratura nel ritenere che i soggetti con DM, a parità di valore di BMD, possano fratturarsi più frequentemente dei non DM e che anche il tipo 2 rappresenterebbe un fattore di rischio indipendente per frattura<sup>[9,26]</sup>. A questo proposito si deve sottolineare che l'impiego dell'algoritmo FRAX (*Fracture Risk Assessment*) per la valutazione del rischio di frattura OP maggiore (femore, colonna, omero, avambraccio) non sembra particolarmente utile in questi casi. Infatti, il mancato inserimento del DM come variabile specifica per il relativo calcolo comporta una sottostima della probabilità del rischio<sup>[26,27]</sup>; ne deriva che nelle future revisioni del FRAX si dovrebbe tener conto anche di questa condizione.

### STRUTTURA / RESISTENZA / TURNOVER E QUALITÀ DEL TESSUTO OSSEO

Nel DM di tipo 2 l'incidenza delle fratture aumenta sia per le alterazioni della struttura che del materiale costitutivo dell'osso, sia per le modificazioni del *turnover*, parametri riconducibili essenzialmente alla "qualità" del tessuto. Tutto ciò, in definitiva, dà luogo alla compromissione della competenza biomeccanica dell'osso stesso<sup>[9]</sup>.

Per quanto concerne gli studi sulle modificazioni strutturali, condotti tramite l'impiego della HR-pQCT ad alta risoluzione (*High-resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography*), i risultati dimostrano un aumento della BMD a carico del tessuto osseo trabecolare con contemporaneo incremento della porosità corticale, soprattutto a livello dello scheletro periferico<sup>[28,30]</sup>. E' stato pertanto ipotizzato che questa diversa "redistribuzione" della massa ossea possa contribuire alla diminuzione della resistenza ai traumi e quindi aumentare la predisposizione alle fratture<sup>[9]</sup>; ciò spiegherebbe

sia il paradosso "BMD areale standard elevata-aumento delle fratture" che la loro prevalenza nei siti più ricchi di osso corticale<sup>[31]</sup>.

Uno studio recente, condotto mediante TBS (*trabecular bone score*), una metodica basata sulla scala dei grigi dell'immagine DEXA della colonna vertebrale che consente di valutare la microarchitettura ossea e il rischio di frattura, ha dimostrato che il valore del TBS è in grado di predire le fratture osteoporotiche maggiori (femorali, vertebrali, dell'avambraccio e dell'omero) associate al DM molto meglio ed indipendentemente dal valore di BMD. Il limite principale di questo studio risiederebbe nella mancata distinzione tra DM di tipo 1 e 2; tuttavia la selezione dell'età delle pazienti (50 anni ed oltre) farebbe presumere l'assoluta prevalenza del tipo 2<sup>[32]</sup>.

La resistenza ossea può essere compromessa anche da numerosi altri fattori legati all'iperglicemia cronica, quali, ad esempio, l'accumulo nelle fibre collagene dei prodotti finali della glicazione avanzata (*AGEs-Advanced Glycation End-Products*) o dei *cross-links* non enzimatici con conseguente alterata "qualità" del tessuto e comparsa di fratture<sup>[9,28,33]</sup>. E' stato del resto dimostrato che i livelli urinari di Pentosidina, la più studiata tra gli AGEs, si associa ad un aumento del 42 % dell'incidenza di fratture cliniche<sup>[34]</sup>, mentre i valori plasmatici elevati correlano con la presenza di fratture vertebrali<sup>[35]</sup>. Gli AGEs interferiscono anche con lo sviluppo e la funzione degli osteoblasti<sup>[9]</sup>; ne è conferma, seppure indiretta, il rilievo della riduzione dei marker dell'osteof ormazione, in particolare dell'osteocalcina (OC) i cui livelli plasmatici, tra l'altro, appaiono correlare inversamente con i valori glicemicici<sup>[8,36]</sup>.

Nel DM di tipo 2 è stato recentemente osservato un aumento della sclerostina, sostanza prodotta dagli osteociti ad azione inibente sulla via anabolica osteo-formativa Wnt<sup>[37,38]</sup>, correlato positivamente con la durata della malattia ed il valore dell'*HbA1c* ed inversamente con i *marker* del *turnover* scheletrico<sup>[39]</sup>. In un altro lavoro condotto su 123 uomini e 123 donne in postmenopausa con DM tipo 2 è stato dimostrato che i livelli di OC correlano positivamente con quelli del paratormone e che i valori più bassi di paratormone e di OC caratterizzano i soggetti a più alto rischio di fratture vertebrali<sup>[40]</sup>. Sono stati documentati valori ridotti non solo dei *marker* di osteof ormazione (ad es. isoenzima osseo della fosfatasi alcalina) ma talora anche di quelli di riassorbimento (ad es. telopeptide carbossi-terminale del collagene di tipo I)<sup>[38]</sup>. Non mancano tuttavia a questo proposito

segnalazioni discordanti<sup>[3,10,28]</sup>.

Dall'insieme di questi e di numerosi altri dati della letteratura, si può, in definitiva, ritenere che nel DM di tipo 2 il *turnover* scheletrico, considerato uno dei parametri indiretti della "qualità" dell'osso, è generalmente ridotto<sup>[8]</sup>.

### FATTORI EXTRA-SCHELETRICI: CADUTE / FARMACI

Le cadute sono un importante fattore extra-scheletrico implicato nella patogenesi delle fratture, in particolare di quelle dell'anca<sup>[3,8,10,19]</sup>. Le cause sono molteplici e generalmente legate alle complicanze e alla cronicità della malattia. A questo riguardo un ruolo di rilievo è svolto dalla sarcopenia e dalla fragilità<sup>[41]</sup>, associate anche all'avanzare dell'età, dalla retinopatia, con i conseguenti disturbi della visione, dalla polineuropatia, con i possibili disturbi dell'equilibrio e della coordinazione motoria, dalla nefropatia e dalla frequente poli-farmacoterapia<sup>[10]</sup>. Le cadute possono inoltre essere la conseguenza di aritmie dovute alle complicanze cardiovascolari<sup>[10,41]</sup>.

I livelli plasmatici della vitamina D risultano ridotti in circa il 90% dei pazienti diabetici; questo deficit vitaminico può, come noto, tra i suoi numerosi effetti facilitare anche l'evento caduta per la diminuzione della forza muscolare<sup>[42]</sup>.

Le cadute possono infine essere associate al bisogno minzionale dettato dall'ipercalcemia che si accompagna alla presenza di glicosuria<sup>[43]</sup>.

Alcuni farmaci antidiabetici utilizzati nel DM di tipo 2 (metformina, tiazolidinedioni, incretine, inibitori della dipeptidilpeptidasi-4) possiedono importanti ricadute sul metabolismo scheletrico, le cui conseguenze sono diverse a seconda del farmaco impiegato<sup>[10,44,45]</sup>.

La metformina "in vitro" dimostra un effetto positivo sugli osteoblasti, tramite la transattivazione del RUNX2, prevenendo anche quello negativo degli AGEs sulle stesse cellule. Qualche studio conferma l'azione "pro-osteogenetica" documentando nell'uomo una riduzione significativa del rischio di frattura (anche del 20%)<sup>[45]</sup>.

Con l'impiego delle sulfaniluree gli scarsi dati disponibili indicherebbero una certa loro utilità indiretta nel prevenire le fratture, legata verosimilmente al controllo metabolico del DM<sup>[44,45]</sup>.

Recentemente diverse segnalazioni hanno documentato l'effetto dannoso dei tiazolidinedioni (TZD: rosiglitazone, pioglitazone, troglitazone, netoglitazone) sullo

scheletro con un aumento significativo dell'incidenza delle fratture fino a tre volte<sup>[9,44,45]</sup>. L'evento è particolarmente evidente nelle donne in postmenopausa, mentre nell'uomo i risultati sembrerebbero meno conclusivi<sup>[46]</sup>.

Lo studio ADOPT (*A Diabetes Outcome Progression Trial*) riporta un aumentato rischio di frattura in donne trattate per 4 anni con rosiglitazone (il più studiato dei TZD) rispetto ad una popolazione di riferimento di soggetti trattati con metformina o sulfaniluree<sup>[47]</sup>. Risultati simili sono stati ottenuti dopo un follow-up di 6 anni. Il rosiglitazone somministrato per 52 settimane in donne in postmenopausa, con DM di tipo 2 e senza OP, comporta una riduzione della BMD sia a livello femorale che vertebrale, associata ad un significativo incremento dei *marker* del *turnover*<sup>[48]</sup>. Alla sospensione del trattamento segue un'attenuazione di tutti questi effetti.

Il pioglitazone sembra possedere un analogo effetto dannoso sull'osso. Il danno scheletrico sembrerebbe pertanto un effetto di classe dei TZD, indipendente dalla molecola presa in considerazione<sup>[44]</sup>.

L'azione farmacologica dei TZD comporta un miglioramento nella sensibilità del tessuto adiposo e muscolare all'insulina e una stimolazione della differenziazione adipocitaria a spese della formazione degli osteoblasti. L'effetto "anti-osteoblastico" dei TZD è la conseguenza dell'attivazione del PPAR-gamma (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) che sopprimerebbe l'espressione ossea dell'IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*)<sup>[44,48]</sup>; d'altro canto questa attivazione potrebbe comportare anche l'aumento della differenziazione osteoclastica<sup>[15]</sup>.

Considerando quanto precede, l'impiego dei tiazolidinedioni (in particolare del rosiglitazone) non è consigliato<sup>[10]</sup>; diverse autorità regolatorie, per il danno scheletrico che può derivarne, non raccomanda l'utilizzo di questi farmaci<sup>[28]</sup>.

Un accenno va infine fatto sui nuovi farmaci per la terapia del DM di tipo 2: le incretine (*glucagon-like peptide 1/GLP-1* e gli inibitori della *dipeptidilpeptidase 4/DPP-4*). Sebbene gli studi sul metabolismo osseo siano stati condotti prevalentemente sull'animale, alcuni risultati sull'uomo sarebbero a favore di un effetto positivo sulla BMD e sulle fratture<sup>[44]</sup>.

### CENNI DI TERAPIA

Premesso che non sono disponibili linee-guida o *trials* clinici prospettici condotti specificatamente nel DM, si può ritenere che

qualsiasi farmaco approvato per l'OP nei non diabetici possa essere utilmente impiegato anche in questa condizione. D'altra parte, in uno studio *post hoc*, confrontando l'effetto dei bisfosfonati e del raloxifene in soggetti con DM e non, è stato segnalato che non vi era alcuna differenza nel loro potenziale di protezione antifratturativa sia tra DM e non, che tra tipo 1 e 2 [10,49].

Sul piano teorico ci si potrebbe però chiedere quale possa essere l'effettiva utilità dell'utilizzo degli antiassorbitivi quando nel DM di tipo 2 il turnover sia già ridotto e/o quale dei farmaci per l'OP possa migliorare significativamente la "qualità" dell'osso, influenzata negativamente dal DM. A questi quesiti, per la scarsità di studi prospettici, non vi è a tutt'oggi una risposta definitiva.

Le modalità dell'utilizzo dei farmaci non appaiono diverse da quelle già ampiamente note per l'OP postmenopausale e senile<sup>[50]</sup>, periodi della vita che coincidono anche con la più elevata incidenza di DM tipo 2; dunque si può fare riferimento alle medesime indicazioni. In questa rassegna ci limitiamo a riportare, nella tabella 2, alcuni consigli generali di terapia<sup>[10]</sup>.

**Tab.2 Consigli terapeutici per prevenire/trattare il danno osseo associato al DM di tipo 2**

- Assicurare un ottimale controllo del livello glicemico al fine di minimizzare il danno osseo
- Non somministrare tiazolidinedioni
- Prevenire/trattare attentamente le complicanze legate al DM (nefropatia, retinopatia, neuropatia, cardiopatia, arteriopatia)
- Valutare la propensione alle cadute e mettere in atto i provvedimenti adatti ad evitarle
- Consigliare un'attività fisica confacente alle condizioni generali in atto
- Correggere il deficit di vitamina D e, se presente, quello del calcio
- Somministrare farmaci specifici per l'OP, dopo aver valutato attentamente il rischio di frattura e l'interferenza con le co-morbidità presenti

## CONCLUSIONI

In conclusione, nel diabete di tipo 2: il valore della BMD è generalmente aumentato; la "qualità" dell'osso è compromessa; il rischio di frattura scheletrica, non strettamente correlato al valore di BMD, è aumentato (effetto apparentemente "paradosso"); l'utilizzo del FRAX, allo stato attuale, sottostima il calcolo della probabilità di rischio di frattura; le cadute e alcuni farmaci (TZD, in particolare il

rosiglitazone) contribuiscono alle fratture come importanti fattori extra-scheletrici; la scelta della terapia specifica per l'OP/prevenzione delle fratture deve tener conto del rischio di frattura e delle co-morbidità del paziente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Morrison L.B., Bogan I.K. Bone development in diabetic children: a roentgen study, *Am. J. Med. Sci.* 1927, 174:313-319
2. Albright F., Reifenshtein E.C. (ed.): *The parathyroid glands and metabolic bone disease: selected studies*, Williams and Wilkins, Baltimore, 1948
3. Carnevale V., Romagnoli E., D'Erasmus E. Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus, *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2004, 20:196-204
4. Tarantino U, Cerocchi I., Celi M., Rao C. Dimensione attuale del fenomeno osteoporosi in Italia, *G.I.O.T.* 2010, 36:263-267
5. Gualano M.R., Sferrazza A., Cadeddu C., De Waure C., La Torre G., Ricciardi W. Epidemiologia dell'osteoporosi postmenopausale in Italia e nel mondo, *I.J.P.H.* 2011, 8(Suppl. 2):S3-S22
6. Tarantino U. Il diabete e l'ortopedico, *Relazione Senato della Repubblica*, Roma 29 maggio 2012
7. World Health Organization: *Diabetes Fact Sheet*, [www.who.int/mediacentre/factsheet/fs312/en/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheet/fs312/en/index.html), 2012
8. Sealand R, Razavi C., Adler R.A. Diabetes mellitus and osteoporosis, *Curr. Diab. Rep.* 2013, 13:411-418
9. Leslie W.D., Rubin M.R., Schwartz A.V., Kanis J.A. Type 2 diabetes and bone, *J.B.M.R.* 2012, 27:2231-2237
10. Hamann C., Kirshner S., Gunther K.P., Hofbauer L.C. Bone, sweet bone-osteoporotic fracture in diabetes mellitus, *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012, 8:297-305
11. Ma L., Oei L., Jiang L. et al. Association between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies, *Eur. J. Epidemiol.* 2012, 27:319-332
12. Wakasugi M., Wakao R., Tawata M., Gan N., Koizumi K., Onaya T. Bone mineral density measured by X-ray absorptiometry in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus, *Bone* 1993, 14:29-33
13. Isaia G.C., Bodrato L., Carlevatto V., Mussetta M., Salamano G., Molinatti G.M. Osteoporosis in type 2 diabetes, *Acta Diabetol. Lat.* 1987, 24:305-310
14. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes: a meta-analysis, *Osteop. Int.* 2007, 18:427-444
15. Yan W., Li X. Impact of diabetes and its treatment in skeletal diseases, *Front. Med.* 2013, 7:81-90
16. Compston J.E., Watts N.B., Chapurlat R. et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW, *Am. J. Med.* 2011, 124:1043-1050
17. Abdulameer S.A., Sulaiman S.A.S., Hassali M.A.A., Subramanian K., Sahib M.N. Osteoporosis and type 2 diabetes mellitus: what do we know and what we can do? *Patient Prefer. Adherence* 2012, 6:435-448
18. Moseley K.F. Type 2 diabetes and bone fractures, *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2012, 19:128-135
19. Janghorbani M., Van Dam R.M., Willett W.C., Hu F.B.

- Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture, *Am. J. Epidemiol.* 2007, 166:495-505
20. Schwartz A.V., Sellmeyer D.E., Ensrud K.E. et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001, 86:32-38
  21. Forsen L., Meyer H.E., Midthjell K., Edna T.H. Diabetes mellitus and the incidence of hip fracture: results from Nord-Trøndelag Health Survey 1999, *Diabetologia* 2001, 44:920-925
  22. Nicodemus K.K., Folsom A.R. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women, *Diabetes Care* 2001, 24:1192-1197
  23. Espallargues M., Sampietro-Colom L., Estrada M.D. et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature, *Osteoporosis Int.* 2001, 12:811-822
  24. Chung D.J., Choi H.J., Chung Y.S., Lim S.K., Yang S.O., Shin C.S. The prevalence and risk factors of vertebral fractures in Korean patients with type 2 diabetes 2013, *Diabetologia* 2013, 56:161-168
  25. Nisbeth U., Lindh E., Ljunghall S., Backman U., Fellstrom B. Increased fracture rate in diabetes mellitus and females after renal transplantation, *Transplantation* 1999, 67:1218-1222
  26. Schwartz A.V., Vittinghoff E., Bauer D.C. et al. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes, *J. Am. Med. Assoc.* 2011, 305:2184-2192
  27. Giangregorio L.M., Leslie W.D., Lix L.M., Johansson H., Oden A., Mc Closkey E. et al. FRAX underestimate fracture risk in patients with diabetes, *J. Bone Miner. Res.* 2012, 27:301-308
  28. Schwartz A.V. Clinical aspects of diabetic bone disease: an update, *Clin. Rev. Bone Mineral. Metab.* 2013, 11:17-27
  29. Burghardt A. J., Issever A.S., Schwartz A.V., Davis K.A., Masharani U., Majumdar S. et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone micro-architecture in patients with type 2 diabetes mellitus, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010, 95:5045-5055
  30. Holzer G., von Skrbensky G., Holzer L.A., Pichl W. Hip fractures and the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck strength, *J. Bone Miner. Res.* 2009, 24:468-474
  31. Melton L.J.III, Riggs L., Leibson C.L., Achenbach S.J., Camp J.J., Bouxsein M.L. et al. A bone structural basis for fracture risk in diabetes, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008, 93:4804-4809
  32. Leslie W.D., Aubry-Rozier B., Lami O., Hans D., for the Manitoba Bone Density Program. TBS (Trabecular Bone Score) and diabetes-related fracture risk, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013, 98:602-609
  33. Vashishth D. The role of collagen matrix in skeletal fragility, *Curr. Osteoporos. Rep.* 2007, 5:602-609
  34. Schwartz A.V., Garner P., Hillier T.A., Sellmeyer E.S., Feingold K.R., Resnick H.E. et al. Pentosidine and increased fracture risk in older adults with type 2 diabetes, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, 94:2380-2386
  35. Yamamoto M., Yamaguchi T., Yamauchi M., Yano S., Sugimoto T. Serum pentosidine level are positively associated with the presence of vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008, 93:1013-1019
  36. Kanazawa I., Yamaguchi T., Yamamoto M., Yamauchi M., Kurioka S., Yano S. et al. Serum osteocalcin level is associated with glucose metabolism and atherosclerosis parameters in type 2 diabetes mellitus, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009, 94:45-49
  37. Garcia-Martin A., Rozas-Moreno P., Reyes-Garcia R., Morales-Santana S., Garcia-Fontana B., Garcia-Salcedo J.A. et al. Circulating levels of sclerostin are increased in patients with type 2 diabetes mellitus, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012, 97:234-241
  38. Gaudio A., Privitera F., Battaglia K., Troisi V., Sidoti M.H., Pulvirenti I. et al. Sclerostin levels associated with inhibition of the Wnt Beta-catenin signaling and reduced bone turnover in type 2 diabetes mellitus, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012, 97:3744-3750
  39. Gennari L., Merlotti D., Valenti R., Ceccarelli R., Ruvio M., Pietrini M.G. et al. Circulating sclerostin levels in type 1 and type 2 diabetes, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012, 97:1737-1744
  40. Yamamoto M., Yamaguchi T., Nawata K., Yamauchi M., Sugimoto T. Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012, 97:1277-1284
  41. Mayne D., Stout N.R., Aspray T.J. Diabetes, falls and fractures, *Age Ageing* 2010, 39:522-525
  42. Thacher T.D., Clarke B.L. Vitamin D insufficiency, *Mayo Clin. Proc.* 2011, 86:50-60
  43. Volpato S., Leveille S.G., Blaum C., Fried L.P., Guralnik J.M. Risk factors for falls in older disabled women with diabetes: the Women's Health and Aging Study, *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2005, 60:1539-1545
  44. Montagnani A., Gonnelli S. Antidiabetic therapy effects on bone metabolism and fracture risk, *Diabetes Obes. Metab.* 2013 (in press)
  45. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk, *Diabetologia* 2005, 48:1292-1299
  46. Lake Y.K., Singh S., Furberg C.D. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis, *C. M. A. J.* 2009, 180:32-39
  47. Kahn S.E., Haffner S.M., Heise M.A., Herman W.H., Holman R.R., Jones N.P. et al. (ADOPT Study Group). Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy, *N. Engl. J. Med.* 2006, 355:2427-2443
  48. Bilezikian J.P., Josse R.G., Eastell R., Lewiecki E.M., Miller C.G. Rosiglitazone decreases bone mineral density and increases bone turnover in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013, 98:1519-1528
  49. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Are antiresorptive drugs effective against fractures in patients with diabetes? *Calcif. Tissue Int.* 2011, 88:209-214
  50. Favus M. Bisphosphonates for osteoporosis, *N. Engl. J. Med.* 2010, 363:2027-2035

## Osteoporosi nei giovani adulti: patofisiologia, diagnosi e trattamento

Maria Luisa Bianchi

Centro Malattie Metaboliche Ossee, Istituto Auxologico Italiano IRCCS - Milano

---

**Riassunto.** L'osteoporosi nei giovani adulti (esclusi bambini e adolescenti) sebbene meno frequente dell'osteoporosi post-menopausale o senile, riguarda un numero crescente di soggetti. Nella maggior parte dei casi, l'osteoporosi nei giovani è secondaria alla presenza di patologie croniche: IBD (inclusa la celiachia), fibrosi cistica, malattie endocrine (diabete mellito, ipertiroidismo, iperparatiroidismo, ecc.), malattie metaboliche congenite (es. Gaucher, Pompe); o all'uso prolungato di alcuni farmaci (corticosteroidi, antiepilettici, immunosoppressori, ecc.). Inoltre, esistono forme di osteoporosi giovanile primitive, per lo più di origine genetica, tra le quali la più frequente è l'osteogenesi imperfetta, in particolare di tipo I. Infine, una bassa BMD in giovani adulti può essere semplicemente l'espressione del raggiungimento di un ridotto picco di massa ossea, come si può osservare fisiologicamente in un soggetto longilineo del tutto sano.

L'osteoporosi nei giovani adulti è tuttora poco studiata: mancano una precisa definizione e soprattutto, chiare indicazioni su quando iniziare e sospendere la terapia. La diagnosi di un'osteoporosi giovanile comporta sia un'accurata anamnesi clinica, compresa l'indagine su eventuali fratture da fragilità ossea, sia un pannello di esami biochimici più ampio che nella classica osteoporosi post-menopausale, volto a ricercare eventuali patologie primitive misconosciute. Nelle forme secondarie, un appropriato trattamento della patologia di base determina di solito un incremento della BMD. In alcuni casi, invece, può essere opportuno prescrivere una terapia specifica per l'osso.

Parole chiave: osteoporosi, fratture, densità minerale ossea, genetica, picco di massa ossea

**Abstract.** Osteoporosis in young adults (excluding children and adolescents) affects an increasing number of subjects, even if it is less frequent than post-menopausal or senile osteoporosis. In young adults, the most common forms of osteoporosis are related to the presence of a number of chronic diseases: IBD and celiac disease, cystic fibrosis, inborn errors of metabolism (e.g. Gaucher, Pompe), endocrine diseases (diabetes mellitus, hyperthyroidism, hyperparathyroidism, etc.); or to the long-term use of certain drugs (corticosteroids, anticonvulsants, immunosuppressants, etc.). There are also primitive forms of juvenile osteoporosis, mostly due to genetic causes: the most frequent form is osteogenesis imperfecta, mainly type I. Finally, a low BMD may be due to the attainment of a reduced peak of bone mass, as may be observed in thin, but otherwise healthy, subjects.

Osteoporosis in young adults is still poorly studied, and there is no consensus on its definition nor clear indications for starting and stopping a therapy. The diagnosis of a juvenile osteoporosis is based on the careful collection of a patient's clinical history, including accurate information about fragility fractures, and on a set of specific laboratory analyses aimed at revealing the presence of possible undiagnosed primary diseases. Usually, in many secondary forms the appropriate treatment of the primary disease leads to an increase in BMD. In some cases, bone specific therapies may be indicated.

Keywords: osteoporosis, fractures, bone mineral density, genetics, bone mass peak

---

### INTRODUZIONE

L'osteoporosi nei giovani adulti (tra i 20 e i 50 anni d'età) è una condizione ancora poco definita sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico.

Si tratta di una patologia complessa da diagnosticare: infatti, in presenza di una ridotta

massa ossea deve essere fatta una diagnosi differenziale tra molte patologie croniche, genetiche, o idiopatiche che ne possono essere la causa; e inoltre si deve distinguere se si tratta di una reale patologia o di una condizione di normalità caratterizzata solo da una ridotta massa ossea, dovuta a varie condizioni

sfavorevoli precedenti al raggiungimento del picco di massa ossea.

La presenza di fratture durante la crescita non costituisce di per sé un elemento dirimente: infatti, circa il 30% delle giovani donne e il 50% dei giovani uomini hanno avuto almeno una frattura durante l'infanzia e l'adolescenza, fratture generalmente traumatiche e a volte anche multiple. I giovani che hanno avuto fratture, spesso hanno una ridotta acquisizione di massa ossea e raggiungono un ridotto picco di massa ossea, pur essendo sani. Quindi, è inappropriato effettuare una misurazione della densità ossea ((dual X-ray absorptiometry, DXA) e cercare eventuali cause di osteoporosi nella maggior parte dei giovani adulti con solo un'anamnesi positiva per fratture, tranne nei casi in cui le fratture siano avvenute per traumi di scarsa entità, si siano verificate ripetutamente, o abbiano riguardato siti inusuali nei giovani (fratture vertebrali).

L'acquisizione e il valore del picco di massa ossea sono certamente influenzati dalle caratteristiche genetiche, che determinano dal 50% all'80% delle variazioni della massa ossea e della struttura ossea tra i soggetti, e che sono responsabili delle variazioni legate al sesso o alla razza.

La piena espressione genetica è a sua volta influenzata da vari fattori: livelli ormonali (steroidi gonadici, asse GH-IGF-1), alimentazione (apporto di calcio e di proteine), attività fisica, stile di vita (fumo)<sup>[1]</sup>.

Tutti i fattori negativi o le patologie che si manifestano durante le fasi della crescita possono alterare e compromettere il raggiungimento del picco di massa ossea e anche influire sull'architettura ossea (distribuzione osso corticale e trabecolare), favorendo una fragilità ossea non solo durante la crescita, ma anche nell'età adulta. Così come problemi nutrizionali, ormonali, o patologie che si manifestino precocemente nei giovani adulti possono determinare una precoce perdita di massa ossea. Esempi tipici sono le patologie tumorali (in particolare la leucemia linfatica acuta) e le loro terapie, l'anoressia nervosa, l'uso protratto di steroidi.

## DIAGNOSI E DEFINIZIONE DI OSTEOPOROSI NEI GIOVANI ADULTI

La diagnosi di osteoporosi nei giovani adulti basata sulla determinazione della massa/densità ossea (DXA) è tuttora oggetto di discussione. E' ben noto che negli adulti dopo i 50 anni la diagnosi di osteoporosi si basa sul valore di T-score misurato con la DXA<sup>[2]</sup>, mentre

nei bambini fino ai 18 anni si basa sul valore di Z-score e la presenza di "una storia significativa di fratture"<sup>[3,4]</sup>. È bene ricordare che - dato che lo Z-score si calcola sulla base del confronto di una popolazione sana di pari età, e il T-score sul confronto con una popolazione sana di "giovani adulti" - nei giovani adulti i valori di T- e Z-score sono essenzialmente uguali.

Nel 2007, l'ISCD (International Society for Clinical Densitometry) ha suggerito di utilizzare i valori di Z-score per indicare una "ridotta densità ossea" nei giovani adulti<sup>[4]</sup>. Mentre nel 2011, l'IOF (International Osteoporosis Foundation), per coerenza con quanto stabilito dall'OMS<sup>[2]</sup>, ha proposto di utilizzare i valori di T-score per definire la presenza di osteoporosi nei giovani adulti<sup>[5]</sup>, considerando un valore di <-2,5 T-score come soglia diagnostica per l'osteoporosi.

Tuttavia al contrario di quanto si osserva dopo i 50 anni, la relazione tra la riduzione della densità ossea e il rischio di frattura non è ancora ben stabilito per i soggetti più giovani, e gli strumenti per predire il rischio di frattura, come ad esempio il FRAX<sup>[6]</sup>, non sono validati nei giovani adulti.

Se la diagnosi è basata solo sul criterio densitometrico del T-score, la prevalenza di osteoporosi nelle giovani donne sane è molto bassa (0,5% della popolazione)<sup>[7]</sup>, mentre è decisamente più elevata (dal 15 al 50%) nei giovani adulti affetti da varie patologie croniche, come anoressia nervosa, IBD, fibrosi cistica, diabete mellito (Tabella 1), ed è spesso accompagnata anche dal riscontro di fratture vertebrali<sup>[8-15]</sup>.

Occorre sottolineare che il riscontro di fratture vertebrali nei giovani adulti affetti da molte patologie croniche è tuttora molto sottovalutato, in quanto spesso, in assenza di chiari sintomi, tali fratture non sono attivamente ricercate con opportune indagini radiologiche. Negli ultimi anni, la disponibilità della morfometria vertebrale (VFA), effettuabile tramite densitometria DXA direttamente nel corso di un esame densitometrico, è stata un importante passo avanti per evidenziare la presenza di cedimenti vertebrali<sup>[16]</sup>.

## VALUTAZIONE DELL'OSTEOPOROSI NEI GIOVANI ADULTI

### 1. Valutazione clinica

Prima di tutto è estremamente importante un'accurata anamnesi personale e familiare (possibili cause genetiche), mirata anche a raccogliere informazioni su numero e le

circostanze di fratture precedenti, utilizzo presente e passato di farmaci, presenza di eventuali patologie anche dell'infanzia, intolleranze alimentari, disturbi gastro-intestinali, e, nelle donne, periodi di amenorrea, recenti gravidanze, allattamento.

E' necessaria inoltre un'accurata valutazione fisica, volta a raccogliere peso, altezza, BMI, presenza di cifosi, deformità ossee, iperlassità dei legamenti, sclere azzurrine o blu, infiammazione articolare, alterazioni della dentizione (p.es. alterazioni della colorazione e integrità dello smalto, edentulia precoce), ipogonadismo, allergie cutanee (orticaria, dermatite).

La valutazione anamnestica e l'esame obiettivo possono orientare fra le molte patologie croniche citate nella Tabella 1, e secondo la letteratura, permettono di individuare dal 40% al 90% delle patologie croniche condizionanti la comparsa di osteoporosi e fratture nei giovani adulti (l'ampia variabilità delle casistiche è legata all'accuratezza nella ricerca)<sup>[17,18]</sup>.

Tab.1 Principali cause secondarie di osteoporosi nei giovani adulti

Patologie croniche varie	nefropatie, ipercalciuria idiopatica fibrosi cistica talassemia leucemie mastocitosi sistemica AIDS
Patologie infiammatorie/ autoimmuni	artrite reumatoide giovanile e altre connettiviti malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), celiachia
Patologie endocrine	diabete mellito tipo I sindrome di Cushing ipogonadismo ipertiroidismo iperparatiroidismo ipovitaminosi D
Patologie neuromuscolari	distrofie muscolari (Duchenne)
Patologie genetiche	malattia di Gaucher emocromatosi glicogenosi galattosemia sindrome di Marfan
Altre condizioni	trapianti d'organo
Uso cronico di farmaci	glucocorticoidi antidiabetici glitazonici inibitori pompa protonica anticonvulsivanti ciclosporine/tracolumus inibitori aromatasi/ medrossiprogesterone acetato depot inibitori GnRH tiroxina (alte dosi) eparina chemioterapici citotossici terapia antiretrovirale

I giovani adulti affetti da patologie croniche (Tabella 1) o con una storia di fratture da trauma di modesta entità, fratture multiple (più di 2), o fratture vertebrali, devono essere sottoposti a una misurazione DXA della densità ossea (se possibile includendo anche la VFA), come indicano anche alcune linee guida specifiche per le varie patologie<sup>[19]</sup>. In caso di riscontro di ridotta massa ossea (Z-score o T-score <-2.5) e/o di fratture da fragilità ossea, una volta esclusa la presenza di patologie croniche (o terapie) potenzialmente dannose per l'osso, deve essere valutata la presenza di possibili alterazioni del metabolismo osseo (p.es. ipovitaminosi D) o di patologie genetiche.

La presenza della sola riduzione della densità ossea, senza fratture da fragilità, comprese quelle vertebrali (da ricercarsi con la radiologia tradizionale del rachide o la VFA), può non essere una condizione patologica, soprattutto se i soggetti sono di struttura esile. La magrezza costituzionale è una condizione non-patologica, in cui il peso corporeo è sempre stato inferiore rispetto a quello normale per età, sesso e razza, mentre la funzionalità tiroidea e cardiaca e la risposta insulinica sono normali, e nelle donne le mestruazioni sono presenti. In questi soggetti sani, sia la massa ossea sia le dimensioni ossee possono essere ridotte, come avviene patologicamente nell'anoressia nervosa<sup>[20]</sup>. In questi casi, non ci sono evidenze scientifiche sull'opportunità di iniziare una terapia specifica, anche se la massa ossea ridotta potrebbe costituire un fattore di rischio per fratture da fragilità in età più avanzata (ma anche su questo aspetto mancano studi prospettici).

La pubertà ritardata può essere associata con un ridotto picco di massa ossea<sup>[21]</sup>, ma anche in questo caso non ci sono indicazioni per intervenire farmacologicamente in assenza di fratture o di patologie che determinino un'osteoporosi secondaria.

## 2. Indagini di laboratorio

Nella Tabella 2 sono elencati i più comuni esami di laboratorio per valutare il metabolismo osseo (carenza di vitamina D, iperparatiroidismo, ecc.) e per indagare possibili cause di osteoporosi secondarie, come disfunzioni tiroidee, diabete, patologie epatiche, infiammatorie, ipogonadismo negli uomini (soprattutto se in presenza di segni clinici). La Tabella 2 presenta anche le indagini di laboratorio da richiedere in caso di sospetto clinico per una specifica patologia. È importante ricordare, in particolare, che la celiachia è una malattia molto frequente, e che negli adulti sono per lo

più assenti i caratteristici sintomi gastrointestinali, mentre possono essere presenti alterazioni delle transaminasi, ipotiroidismo, ipovitaminosi D e osteoporosi. La mastocitosi sistemica è una patologia rara (3:100.000), tuttavia è diagnosticata nello 0,4-1% delle biopsie ossee effettuate per osteoporosi e l'osteoporosi può essere presente nel 30% dei soggetti affetti da mastocitosi [22,23]. Livelli elevati di triptasi nel siero (>20 ng/ml) sono predittivi della patologia nel 98% di casi. Il riscontro di alterati livelli di fosfatasi alcalina può orientare verso alcune patologie: livelli elevati possono essere dovuti a osteomalacia, morbo di Paget osseo, neoplasie ossee; mentre livelli bassi sono patognomonici di ipofosfatasi (Tabella 2).

Tab.2 Esami di laboratorio nelle osteoporosi dei giovani adulti

ESAMI GENERALI (PRIMO LIVELLO)	
Metabolismo minerale	calcemia, fosforemia, creatininemia, 25-OH D, PTH, fosfatasi alcalina (ossea), markers turnover osseo (tipo CTx e PINP)
Patologie infiammatorie e ematologiche	emocromo, VES o PCR
Patologie epatiche	GOT, GPT, gamma-GT
Diabete mellito	glicemia a digiuno, HbA1C
Patologie tiroidee	TSH
Ipogonadismo maschile	testosterone (totale)
Malassorbimento e celiachia	calciuria sulle 24 ore, anticorpi antiendomisio o antitransgluttaminasi
ESAMI SPECIFICI IN CONDIZIONI SELEZIONATE (SECONDO LIVELLO)	
Alterazioni tiroidee	FT4
Glicemia alterata, morbo di Cushing	cortisolo libero urinario (24 ore)
Alterato testosterone (uomini)	LH, testosterone libero (SHBG)
Amenorrea/ipogonadismo (donne)	FSH, estradiolo
Alterata funzione renale (IRC)	1,25(OH) <sub>2</sub> D
Emocromatosi	ferritina
Ipofofosfatasi	fosfatasi alcalina (totale e/o ossea), fosfoetanolamine urinarie
Mastocitosi	triptasi, IgE
Malattia di Gaucher	glucocerebrosidasi

L'utilità dei markers di turnover osseo – ovvero peptidi del procollagene (PINP e PICP) per la formazione ossea; telopeptidi N- e C- terminali del collagene (NTx e CTx), desossipiridinolina/

piridinolina, e fosfatasi alcalina tartrato-resistente, per il riassorbimento osseo - è ancora controversa nell'osteoporosi dei giovani adulti. Infatti, il loro ruolo predittivo del rischio di fratture nelle osteoporosi secondarie non è ancora provato, e inoltre possono essere elevati, normali o ridotti in base alla patologia primitiva e alla sua gravità, oltre che alle eventuali recidive e alle terapie in atto.

Ci sono tuttavia casi particolari in cui i markers di turnover osseo possono fornire indicazioni utili. Per esempio, nelle IBD si correlano con le variazioni della BMD<sup>[24]</sup> e nel diabete mellito di tipo 1 si correlano negativamente con i livelli di HbA1C (sono ridotti in presenza di scarso controllo della glicemia)<sup>[25]</sup>; e livelli elevati possono essere indicativi di una perdita ossea in atto, come p.es. nell'anoressia nervosa<sup>[20]</sup>. In pratica, elevati livelli dei markers di turnover osseo in presenza di un ridotto T-score (o Z-score) e/o i fratture da fragilità osseo devono indurre a effettuare ulteriori indagini.

La misurazione dei markers di turnover osseo è inoltre utile per verificare la risposta terapeutica.

### 3. Valutazione genetica

Quando si valuta un caso di osteoporosi giovanile deve essere fatta un'accurata indagine familiare sulle fratture da fragilità ossea. Se non sono state individuate cause di osteoporosi secondarie è possibile che l'osteoporosi sia dovuta a mutazioni genetiche autosomiche dominanti o recessive. Oggi sono conosciute molte (più di 300) patologie genetiche che possono determinare alterazioni scheletriche, comprese l'osteoporosi e le fratture<sup>[26]</sup>. Tuttavia le alterazioni scheletriche non sono una delle caratteristiche predominanti in queste patologie, con l'eccezione di tre: osteogenesi imperfetta, ipofosfatasi, sindrome osteoporosi-pseudoglioma (Tabella 3).

Sicuramente la più frequente patologia di un giovane adulto con ripetute fratture da fragilità (anche vertebrali), non affetto da osteoporosi secondarie, è l'osteogenesi imperfetta di grado moderato (per lo più di tipo I), per cui è necessaria un'analisi delle mutazioni del collagene (Col1A1 e Col1A2)<sup>[27]</sup>.

## FORME PARTICOLARI DI OSTEOPOROSI DEI GIOVANI ADULTI

### 1. Osteoporosi idiopatica nei giovani adulti

Questa forma di osteoporosi può colpire sia gli uomini sia le donne. La diagnosi è posta quando tutte le cause di osteoporosi secondarie (tra cui l'ipogonadismo e quelle genetiche), l'alcolismo



Tab.3 Principali patologie ereditarie che si manifestano con fragilità ossea

Patologia	Severità	Mutazione genetica	Ereditarietà	Principali caratteristiche cliniche	Incidenza
Osteogenesi imperfetta	moderata	Col1a e Col2a	autosomica dominante	fratture, deformità ossee, ridotta BMD, in alcuni casi dentinogenesi imperfecta e/o sclere blu	6-7:100.000
	moderata-severa	CRTAP	autosomica recessiva	fratture, ridotta BMD	4-5:100.000 tipo
	moderata	PPIB	autosomica recessiva	nelle forme moderate solo ridotta BMD	
Ipofosfatasia	forma adulta moderata	TNSALP	autosomica dominante (la forma adulta)	ampio spettro di segni clinici: dolore muscolo-scheletrico, fratture, osteomalacia, anomalie dentarie	non nota
Sindrome osteoporosi pseudo-glioma	moderata-grave	LRP5	autosomica recessiva	fratture, deformità ossee, ridotta BMD, cecità parziale I portatori possono avere solo una ridotta BMD	non nota

TNSALP = tissue nonspecific isoenzyme of alkaline phosphatase; LRP5 = low-density lipoprotein receptor-related protein 5

(soprattutto negli uomini) e l'uso di farmaci dannosi per l'osso sono state escluse.

Gli uomini affetti da osteoporosi idiopatica sono esili (ridotto peso corporeo) e hanno una riduzione della densità ossea soprattutto a livello lombare, e una riduzione anche delle dimensioni ossee (corticali sottili). Le fratture vertebrali sono frequenti. Il turnover osseo non è aumentato. Si ipotizza che l'eziopatogenesi sia un difetto di formazione ossea, con conseguente ridotta acquisizione della massa ossea<sup>[28]</sup>. Sono stati riscontrati ridotti livelli di IGF-1 e di estradiolo, ed elevati di SHBG (globuline leganti gli ormoni sessuali).

L'osteoporosi idiopatica delle giovani donne è meno studiata dal punto di vista eziopatogenetico, anche se una ridotta formazione ossea sembra la causa più probabile<sup>[29]</sup>.

## 2. Osteoporosi in gravidanza e allattamento

L'osteoporosi in gravidanza e allattamento è una condizione rara. In condizioni fisiologiche, durante la gravidanza e l'allattamento sono attivati diversi meccanismi adattativi per proteggere lo scheletro materno e garantire un apporto adeguato di minerali al feto o al neonato<sup>[30,31]</sup>. Una certa riduzione della densità ossea trabecolare è fisiologica durante la gravidanza, specie nel terzo trimestre, così come nell'allattamento, ma dopo 6-9 mesi dopo il parto o dopo la cessazione dell'allattamento questa riduzione è normalmente recuperata.

Nelle madri sotto i 20 anni, tuttavia, il processo di crescita e maturazione dello scheletro può essere alterato durante la gravidanza e l'allattamento esponendole ad una maggior

perdita di massa ossea<sup>[32]</sup>, soprattutto in presenza di scarso apporto alimentare di calcio. L'osteoporosi gravidica è caratterizzata da tre differenti forme: osteoporosi transitoria del femore (TOH); osteoporosi post-gravidica (detta anche osteoporosi gravidica del rachide); osteoporosi associata a uso prolungato di eparina<sup>[33]</sup>. La TOH si manifesta con dolore unilaterale o bilaterale del femore, andatura zoppicante e fratture da fragilità del femore<sup>[34]</sup>. L'osteoporosi post-gravidica del rachide si manifesta con forti dolori, fratture vertebrali, riduzione dell'altezza, e anche fratture appendicolari<sup>[35]</sup>.

L'eziopatogenesi è ancora sconosciuta, in particolare non è noto se si tratta di un alterato adattamento alla condizione di gravidanza/allattamento, o di una preesistente misconosciuta ridotta densità ossea che favorirebbe la comparsa di osteoporosi conclamata.

Per le donne affette da osteoporosi gravidica e dell'allattamento, così come per quelle con una preesistente osteoporosi giovanile, vale la raccomandazione di non allattare.

## TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI NEI GIOVANI ADULTI

Il trattamento dell'osteoporosi nei giovani adulti deve per prima cosa individuare la causa, e trattare la patologia primitiva. Ad esempio, sia nelle IBD che nell'artrite reumatoide il trattamento con farmaci inibitori del TNF migliorano anche la compromissione ossea<sup>[36,37]</sup>; lo stesso vale per la stretta aderenza alla dieta priva di glutine nella celiachia<sup>[38]</sup>, anche se in

questo caso i risultati sono meno concordi.

In tutte le osteoporosi dei giovani adulti un corretto approccio terapeutico deve prevedere un insieme di interventi di base che riguardano: nutrizione (apporto di calcio, proteine, calorie), correzione dei livelli di vitamina D, attività fisica, riduzione dell'infiammazione, uso dei dosaggi minimi efficaci di corticosteroidi, correzione di eventuali ipogonadismi. Molti di questi interventi, nel caso delle osteoporosi secondarie, sono rivolti al trattamento della patologia di base.

Spesso nelle osteoporosi dei giovani è presente una importante carenza di vitamina D, per cui portare i livelli serici di 25-OH vitamina D al di sopra dei 20 ng/ml permette una correzione della mineralizzazione della matrice ossea, migliorando così la densità ossea, e evitando la comparsa di iperparatiroidismo secondario. Tuttavia, mancano ancora studi sui livelli ottimali di vitamina D nelle varie patologie, e la scelta del tipo di vitamina D da somministrare (colecalfiferolo, calcifediolo) deve tener conto anche del malassorbimento, della terapia steroidea, e dell'insufficienza epatica presenti in molte forme di osteoporosi secondarie. Questo significa che nei giovani adulti con osteoporosi occorre sempre controllare i livelli di 25-OH vitamina D nel siero, in modo da verificare la presenza di un'adeguata risposta terapeutica, e per poter eventualmente modificare il dosaggio (o il tipo) di vitamina D. In un soggetto con osteoporosi giovanile, l'opportunità di una terapia specifica per l'osso si può valutare solo dopo avere attuato tutte queste misure terapeutiche di primo livello, ricordando che gli studi pubblicati sono pochi e in genere su numeri limitati di pazienti.

I bisfosfonati sono i farmaci più utilizzati nelle osteoporosi secondarie. Ad esempio, i bisfosfonati somministrati insieme all'infliximab incrementano la densità ossea nel morbo di Crohn<sup>[36]</sup>. Il risedronato giornaliero ha incrementato in 6-9 mesi la densità ossea lombare (ma non femorale e dello scheletro intero) di giovani donne affette da anoressia nervosa<sup>[39]</sup>. Nelle donne premenopausali, i bisfosfonati riducono la perdita ossea dovuta all'amenorrea per la chemioterapia anticancro<sup>[40-41]</sup>, e lo stesso vale per le donne trattate con GnRH per endometriosi. Alendronato o zoledronato aumentano la BMD nella fibrosi cistica<sup>[42,43]</sup>. Lo zoledronato aumenta la BMD nella talassemia major<sup>[44]</sup>. È infine ben nota l'efficacia della terapia con bisfosfonati nei giovani con osteogenesi imperfetta, anche se l'impatto di questa terapia

negli adulti è meno evidente<sup>[45,46]</sup>. I bisfosfonati e il teriparatide hanno dimostrato di essere efficaci nel trattamento dell'osteoporosi indotta da glucocorticosteroidi<sup>[47,48]</sup>.

L'uso dei bisfosfonati deve essere molto prudente nelle giovani donne in età fertile. In generale, è indicato assumere misure contraccettive, in quanto questi farmaci passano attraverso la placenta e avere effetti negativi sull'ossificazione fetale, come osservato negli animali<sup>[49]</sup>. Ma il problema è di più ampia portata, perché i bisfosfonati restano a lungo nell'osso e possono essere da esso rilasciati per lungo tempo anche dopo la sospensione della terapia, con possibili effetti anche su future gravidanze.

## CONCLUSIONI

La diagnosi di osteoporosi nei giovani adulti presenta difficoltà e sfide: ricerca di patologie primitive misconosciute, spesso con sintomi sfumati, e esclusione di ridotta densità ossea e fratture periferiche come condizioni fisiologiche (per magrezza costituzionale o ridotta acquisizione di picco di massa ossea).

Una diagnosi inaccurata o errata di osteoporosi nei giovani innesca una cascata di eventi che possono essere fisicamente dannosi e avere pesanti conseguenze sulla vita: prescrizione non necessaria di farmaci, ansia e preoccupazioni, limitazioni nella scelta lavorativa.

Al contrario, una reale riduzione della BMD e/o il riscontro di fratture da fragilità (fratture da traumi modesti, fratture multiple, fratture vertebrali) deve essere accuratamente indagata e trattata per migliorare la massa ossea e ridurre il rischio di fratture nel futuro. I bisfosfonati sono i farmaci più utilizzati nell'osteoporosi dei giovani adulti, anche se mancano studi prospettici adeguati per valutarne gli effetti sulle fratture e sulla struttura ossea. L'uso di questi farmaci deve pertanto essere molto prudente, limitato nel tempo e attentamente seguito per decidere come e per quanto tempo continuare la terapia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Rizzoli R, Bianchi ML, Garabédian M, McKay HA, Moreno LA. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly. *Bone* 2010;46:294-305.
2. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994;843:1-129.
3. Bianchi ML. Osteoporosis in children and adolescents. *Bone* 2007;41:486-495.
4. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, et al. International

- Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone* 2008;43:1115-1121.
5. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, et al.; IOF Committee of Scientific Advisors Working Group on Osteoporosis. Pathophysiology. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int* 2012;23:2735-2748.
  6. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19:385-397.
  7. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int* 1997;7:390-406.
  8. Heijckmann AC, Huijberts MS, Schoon EJ, et al. High prevalence of morphometric vertebral deformities in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:740-747.
  9. Schulte CM. Review article: bone disease in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 20(Suppl 4):43-49.
  10. Bianchi ML. Inflammatory bowel diseases, celiac disease, and bone. *Arch Biochem Biophys* 2010;503:54-65.
  11. Thomason K, West J, Logan RF, Coupland C, Holmes GK. Fracture experience of patients with coeliac disease: a population based survey. *Gut* 2003;52:518-522.
  12. Vestergaard P, Emborg C, Stoving RK, Hagen C, Mosekilde L, Brixen K. Fractures in patients with anorexia nervosa, bulimia nervosa, and other eating disorders-a nationwide register study. *Int J Eat Disord* 2002;32:301-308.
  13. Lucas AR, Melton LJ 3rd, Crowson CS, O'Fallon WM. Long-term fracture risk among women with anorexia nervosa: a population-based cohort study. *Mayo Clin Proc* 1999;74:972-977.
  14. Elkin SL, Fairney A, Burnett S, et al. Vertebral deformities and low bone mineral density in adults with cystic fibrosis: a cross-sectional study. *Osteoporos Int* 2001;12:366-372.
  15. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus, and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia* 2005;48:1292-1299.
  16. Jager PL, Jonkman S, Koolhaas W, Stiekema A, Wolffenbuttel BH, Slart RH. Combined vertebral fracture assessment and bone mineral density measurement: a new standard in the diagnosis of osteoporosis in academic populations. *Osteoporos Int* 2011;22:1059-1068.
  17. Khosla S, Lufkin EG, Hodgson SF, Fitzpatrick LA, Melton LJ 3rd. Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone* 1994;15:551-555.
  18. Peris P, Guanabens N, Martinez de Osaba MJ, et al. Clinical characteristics and etiologic factors of premenopausal osteoporosis in a group of Spanish women. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:64-70.
  19. Sermet-Gaudelus I, Bianchi ML, Garabédian M, et al. European cystic fibrosis bone mineralisation guidelines. *J Cyst Fibros* 2011;10(Suppl 2):S16-23.
  20. Galusca B, Zouch M, Germain N, Bossu C, et al. Constitutional thinness: unusual human phenotype of low bone quality. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:110-7.
  21. Chevalley T, Bonjour JP, Ferrari S, Rizzoli R. The influence of pubertal timing on bone mass acquisition: a predetermined trajectory detectable five years before menarche. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3424-3431.
  22. Kann PH, Pfützner A, Delling G, Schulz G, Meyer S. Transiliac bone biopsy in osteoporosis: frequency, indications, consequences and complications. An evaluation of 99 consecutive cases over a period of 14 years. *Clin Rheumatol* 2006;25:30-34.
  23. Barete S, Assous N, de Gennes C, et al. Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1838-1841.
  24. Dresner-Pollak R, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Rachmilewitz D. Increased urinary N-telopeptide cross-linked type 1 collagen predicts bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:699-704.
  25. Maggio AB, Ferrari S, Kraenzlin M, et al. Decreased bone turnover in children and adolescents with well controlled type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:697-707.
  26. Superti-Furga A, Unger S. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision. *Am J Med Genet A* 2007;143:1-18.
  27. Bishop N. Characterising and treating osteogenesis imperfecta. *Early Hum Dev* 2010;86:743-746.
  28. Van Pottelbergh I, Goemaere S, Zmierzczak H, De Bacquer D, Kaufman JM. Deficient acquisition of bone during maturation underlies idiopathic osteoporosis in men: evidence from a three-generation family study. *J Bone Miner Res* 2003;18:303-311.
  29. Cohen A, Dempster DW, Recker RR, et al. Abnormal bone microarchitecture and evidence of osteoblast dysfunction in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3095-3105.
  30. Reid IR. The skeleton in pregnancy and lactation. *Intern Med J* 2002;32:433-444.
  31. Kovacs CS, Fuleihan Gel-H. Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:21-51.
  32. Bezerra FF, Laboissiere FP, King JC, et al. Pregnancy and lactation affect markers of calcium and bone metabolism differently in adolescent and adult women with low calcium intakes. *J Nutr* 2002;132:2183-2187.
  33. Bianchi ML. Osteoporosis during pregnancy. *EurMusculoskel Rev* 2009;4:30-34.
  34. Csotye J, Sisak K, Bardocz L, Toth K. Bilateral spontaneous displaced femoral neck fractures during pregnancy. *J Trauma* 2010; 68:E115-E116.
  35. Khovidhunkit W, Epstein S. Osteoporosis in pregnancy. *Osteoporos Int* 1996;6:345-354.
  36. Pazianas M, Rhim AD, Weinberg AM, Su C, Lichtenstein GR. The effect of anti-TNF-alpha therapy on spinal bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1068:543-556.
  37. Haugeberg G, Conaghan PG, Quinn M, Emery P. Bone loss in patients with active early rheumatoid arthritis: infliximab and methotrexate compared with methotrexate treatment alone Explorative analysis from a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1898-1901.
  38. Kempainen T, Kroger H, Janatuinen E et al. Bone recovery after a gluten-gluten-free diet: a 5-year follow-up study. *Bone* 1999;25:355-360.

39. Miller KK, Grieco KA, Mulder J, Grinspoon S, Mickley D, Yehezkel R, Herzog DB, Klibanski A. Effects of risedronate on bone density in anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3903-3906.
40. Delmas PD, Balena R, Confravreux E, Hardouin C, Hardy P, Bremond A. Bisphosphonate risedronate prevents bone loss in women with artificial menopause due to chemotherapy of breast cancer: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 1977;15:955-962.
41. Fuleihan Gel H, Salamoun M, Mourad YA, Chehal A, Salem Z, Mahfoud Z, Shamseddine A. Pamidronate in the prevention of chemotherapy-induced bone loss in premenopausal women with breast cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3209-3214.
42. Conwell LS, Chang AB. Bisphosphonates for osteoporosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD002010.
43. Papaioannou A, Kennedy CC, Freitag A et al. Alendronate once weekly for the prevention and treatment of bone loss in Canadian adult cystic fibrosis patients (CFOS trial). *Chest* 2008;134:794-800.
44. Mamtani M, Kulkarni H. Bone recovery after zoledronate therapy in thalassemia-induced osteoporosis: a meta-analysis and systematic review. *Osteoporos Int* 2010; 21:183-187.
45. Rauch F, Glorieux FH. Treatment of children with osteogenesis imperfecta. *Curr Osteoporos Rep* 2006; 4:159-164.
46. Shapiro JR, Thompson CB, Wu Y, Nunes M, Gillen C. Bone mineral density and fracture rate in response to intravenous and oral bisphosphonates in adult osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 2010; 87:120-129.
47. Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2006; 17:8-19.
48. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1515-1526.
49. Patlas N, Golomb G, Yaffe P, Pinto T, Breuer E, Ornoy A. Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats. *Teratology* 1999;60:68-73.

## L'ipertiroidismo subclinico è un fattore di rischio per frattura?

Michele Zini<sup>1</sup>, Daniela Di Sarra<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UO di Endocrinologia, Arcispedale S. Maria Nuova IRCCS, Reggio Emilia; <sup>2</sup>UOC di Endocrinologia e Metabolismo, Dipartimento di Medicina - Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

**Riassunto.** Mentre il rapporto di causa effetto fra ipertiroidismo e fratture sembra essere solidamente dimostrato, così non è per la forma subclinica di ipertiroidismo (TSH ridotto e ormoni tiroidei circolanti nella norma). Sono disponibili evidenze che con un buon grado di concordanza associano la presenza di valori densitometrici osteopenici od osteoporotici all'ipertiroidismo subclinico. Pazienti con ipertiroidismo subclinico hanno un rischio di essere osteopenici di circa 1.5-4.7 volte rispetto ai pazienti con funzione tiroidea normale. E' stata riportata anche una proporzione tra riduzione di TSH ed entità del depauperamento osseo (maggiore la riduzione del TSH, maggiore l'entità della perdita ossea). I dati sulle fratture sono meno certi, e si basano su evidenze di livello qualitativo non elevato. Complessivamente è possibile concludere che i pazienti con ipertiroidismo subclinico hanno un lieve aumento del rischio di frattura, presente anche nei maschi, e che questo rischio è prevalentemente a carico delle donne in postmenopausa con relativo risparmio della età premenopausale. Le attuali linee-guida sul trattamento dell'ipertiroidismo suggeriscono di tenere conto della presenza di osteoporosi quando si deve decidere se iniziare un trattamento antitiroidea ad un paziente con ipertiroidismo subclinico.

Parole chiave: ipertiroidismo subclinico, osteopenia, rischio di frattura

**Abstract.** Data are available about subclinical hyperthyroidism and osteoporosis. Patients with suppressed or reduced TSH levels have lower BMD levels with respect to patients with normal TSH levels. The risk of osteopenia or osteoporosis is greater in postmenopausal than in premenopausal women. Cortical bone seems more affected than trabecular bone. Males with subclinical hyperthyroidism have increased risk of low BMD as well. Data about fractures are less certain, but consistent evidence is now available about the fracture risk in subclinical hyperthyroidism. Taken together, scientific data indicate that patients with subclinical hyperthyroidism have 2- to 3-fold risk of both vertebral and non-vertebral fractures as compared to controls. Current guidelines recommend that bone status is taken into account when a therapy (antithyroid drugs or radioactive iodine) for subclinical hyperthyroidism is being suggested. Subclinical hyperthyroidism should be considered for specific treatment in the case of a) postmenopausal women not on HRT/ERT nor bisphosphonates or b) patients with osteoporosis.

Keywords: subclinical hyperthyroidism, osteopaenia, risk of fracture

### EVIDENZE

I primi dati di buona qualità sul rischio osseo nell'ipertiroidismo subclinico sono stati ottenuti in donne in trattamento soppressivo con tiroxina, e cioè in forme di ipertiroidismo subclinico iatrogeno. In una meta-analisi di 15 stud<sup>[1]</sup> è stato dimostrato che le donne in premenopausa in trattamento TSH-soppressivo non hanno aumento della velocità di depauperamento osseo rispetto ai controlli. Al contrario, la terapia TSH soppressiva con tiroxina in postmenopausa è associata ad un aumento della perdita ossea (+0.91%/anno rispetto ai controlli postmenopausali). Analoghe conclusioni sono

stata raggiunte in una meta-analisi del 1996<sup>[2]</sup>, che ha anche indicato come il danno osseo si manifesti maggiormente nell'osso corticale che non nell'osso trabecolare. Anche la QUS è stata utilizzata nella valutazione del danno osseo da ipertiroidismo subclinico iatrogeno. Tauchmanovà L et al.<sup>[3]</sup>, hanno dimostrato che questa metodica fornisce risultati analoghi alla DXA e risulta quindi affidabile nell'ipertiroidismo subclinico. Questo si conferma associato ad aumentata perdita ossea soprattutto in postmenopausa e prevalentemente a carico dell'osso corticale. Lo studio Tromsø<sup>[4]</sup> ha riportato che donne postmenopausali con TSH

ridotto hanno anche BMD ridotta al radio distale e ultradistale in confronto alle pari età con TSH compreso tra i percentili 2.5 e 97.5. Questo dato è vero, al radio ultradistale, anche per i maschi. I dati dello HUNT 2 di una larga coorte di 5778 donne di età > 40 anni<sup>[5]</sup> indicano che il rischio relativo di avere osteopenia o osteoporosi è per le donne con TSH soppresso (<0.5 µU/ml) di 1.51 volte maggiore rispetto alle donne con TSH normale (0.50-1.49 µU/ml).

Riguardo al trattamento con tiroxina a scopo sostitutivo, viene confermata la assenza di effetti deleteri sull'osso. E' stato dimostrato infatti<sup>[6]</sup> che la BMD radiale di donne in trattamento sostitutivo con tiroxina è sovrapponibile a quella delle donne che non assumono tiroxina, confermandosi invece la riduzione della BMD nelle donne in trattamento tiroxinico soppressivo per carcinoma tiroideo.

La normalizzazione del TSH si associa ad arresto della perdita ossea. In pazienti trattate con radioiodio per ipertiroidismo subclinico è stato visto che la BMD si stabilizza, e che a 12 e 24 mesi la BMD risulta significativamente superiore rispetto alle pazienti non trattate<sup>[7]</sup>.

Sono disponibili anche dati riguardanti il rischio di frattura nell'ipertiroidismo subclinico<sup>[8]</sup>. Rispetto a donne con TSH normale (0.5-5.5 µU/ml), le pazienti con TSH ridotto (>0.1-<0.5 µU/ml) hanno rischio di frattura aumentato ma in modo non statisticamente significativo, mentre quelle con TSH soppresso (≤0.1 µU/ml) hanno rischio di frattura significativamente aumentato a livello sia vertebrale (2.9 volte) che non vertebrale (2.2 volte). L'età si è rivelata un fattoriale di rischio. Lo studio TEARS<sup>[9]</sup> ha dimostrato che tra gli eventi clinici dannosi associati all'ipertiroidismo subclinico vanno annoverate anche le fratture osteoporotiche laddove, posto un rischio = 1 associato a TSH normale, il rischio sale a 1.36 in caso di TSH ridotto e a 1.55 per TSH soppresso.

#### TRADURRE LE EVIDENZE IN PRATICA CLINICA

Esiste ancora un dibattito riguardo i criteri con i quali decidere se iniziare o meno un trattamento specifico (con farmaci tireostatici o con radioiodio) ai pazienti con ipertiroidismo subclinico. Il focus delle argomentazioni a favore<sup>[10]</sup> o contro<sup>[11]</sup> è sempre stato centrato sulle conseguenze cardiache dell'ipertiroidismo subclinico, in particolare sul rischio di fibrillazione atriale. Solo recentemente la linea-guida congiunta ATA-AACE<sup>[12]</sup> ha rilasciato una raccomandazione che formalmente prende in esame l'aspetto osseo. Oltre alle considerazioni sul cuore e sulla eventuale presenza di sintomi,

alla luce dei dati clinici ora disponibili la linea-guida ATA-AACE suggerisce infatti di trattare l'ipertiroidismo subclinico anche a) nelle pazienti postmenopausali che non assumano HRT/ERT né bisfosfonati e b) in caso di presenza di osteoporosi.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Faber J, Galløe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol.* 1994 Apr;130(4):350-6
2. Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY. Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Dec;81(12):4278-89.
3. Tauchmanová L, Nuzzo V, Del Puente A, Fonderico F, Esposito-Del Puente A, Padulla S, Rossi A, Bifulco G, Lupoli G, Lombardi G. Reduced bone mass detected by bone quantitative ultrasonometry and DEXA in pre- and postmenopausal women with endogenous subclinical hyperthyroidism. *Maturitas.* 2004 Jul 15;48(3):299-306.
4. Grimnes G, Emaus N, Joakimsen RM, Figenschau Y, Jorde R. The relationship between serum TSH and bone mineral density in men and postmenopausal women: the Tromsø study. *Thyroid.* 2008 Nov;18(11):1147-55.
5. Svare A, Nilsen TI, Bjørø T, Forsmo S, Schei B, Langhammer A. Hyperthyroid levels of TSH correlate with low bone mineral density: the HUNT 2 study. *Eur J Endocrinol.* 2009 Nov;161(5):779-86
6. Schneider R, Schneider M, Reiners C, Schneider P. Effects of levothyroxine on bone mineral density, muscle force, and bone turnover markers: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Nov;97(11):3926-34.
7. Faber J, Jensen IW, Petersen L, Nygaard B, Hegedüs L, Siersbaek-Nielsen K. Normalization of serum thyrotrophin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998 Mar;48(3):285-90
8. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med.* 2001 Apr 3;134(7):561-8
9. Vadeloo T, Donnan PT, Cochrane L, Leese GP. The Thyroid Epidemiology, Audit, and Research Study (TEARS): morbidity in patients with endogenous subclinical hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 May;96(5):1344-51
10. Wiersinga WM. Should we treat mild subclinical/mild hyperthyroidism? Yes. *Eur J Intern Med.* 2011 Aug;22(4):324-9
11. Vanderpump MP. Should we treat mild subclinical/mild hyperthyroidism? No. *Eur J Intern Med.* 2011 Aug;22(4):330-3
12. Bahn Chair RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I, Laurberg P, McDougall IR, Montori VM, Rivkees SA, Ross DS, Sosa JA, Stan MN; American Thyroid Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid.* 2011 Jun;21(6):593-646. Erratum in: *Thyroid.* 2011 Oct;21(10):1169. *Thyroid.* 2012 Nov;22(11):1195.

## BPCO e osteoporosi

Ligia J Dominguez, Mario Barbagallo

Unità di Geriatria, DIBIMIS, Università degli Studi di Palermo

---

**Riassunto.** La Broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) si associa frequentemente ad osteoporosi. La associazione delle due condizioni patologiche è favorita da una serie di fattori di rischio comuni, che includono l'età, il fumo e la ipomobilità. La BPCO è inoltre caratterizzata da una infiammazione sistemica, malnutrizione (fino alla cachessia), ipovitaminosi D e dall'uso di corticosteroidi locali e sistemici, tutti fattori che possono favorire un deterioramento della qualità dell'osso con conseguente aumento di fratture da fragilità. Tali fratture possono compromettere ulteriormente la mobilità e aumentare il rischio di disabilità e la mortalità. Le fratture vertebrali e costali possono compromettere ulteriormente la funzionalità polmonare e favorire le riacutizzazioni. Di conseguenza, la valutazione del rischio fratturativo in pazienti con BPCO è di vitale importanza sin dagli stadi più precoci della malattia mediante un'anamnesi accurata dei fattori di rischio, esame obiettivo e mediante strumenti integrati di valutazione del rischio fratturativo (i.e. FRAX, DEFRA). Nonostante non siano ancora disponibili trials rigorosi specificamente dedicati ai pazienti con BPCO, l'applicazione dei principi generale di prevenzione e terapia per le fratture da fragilità è doverosa in questi pazienti a elevato rischio.

Parole chiave: BPCO, frattura femorale, frattura da fragilità, fragilità, osteoporosi, malnutrizione, anziano, invecchiamento

**Abstract.** COPD and osteoporosis are frequently associated because they have common risk factors, including age, smoking habits and reduced physical activity. COPD is also characterized by systemic inflammation, malnutrition (up to cachexia), hypovitaminosis D, and the use of local and systemic corticosteroids, all of which could cause deterioration in bone quality with a consequent increase in fragility fractures. These fractures may further impair mobility and increase disability and mortality. The vertebral and rib fractures can directly further affect lung function and promote exacerbations. As a result, the assessment of fracture risk in patients with COPD is of vital importance from the earliest stages of the disease by a comprehensive evaluation of risk factors, physical examination, and by means of integrated tools for assessment of fracture risk (i.e. FRAX ie, DEFRA). Even if rigorous trials specifically devoted to patients with COPD and osteoporosis are not yet available, the application of the general principles of prevention and therapy for fragility fractures is a must in these high-risk patients.

Keywords: COPD, hip fracture, fragility fracture, frailty, osteoporosis, malnutrition, older adult, aging

---

### INTRODUZIONE

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è oggi una delle principali cause di morbilità e di mortalità in tutto il mondo. È caratterizzata da una progressiva limitazione del flusso aereo per una ostruzione bronchiale, non completamente reversibile, bensì prevenibile e curabile. La BPCO è associata a un'abnorme risposta infiammatoria polmonare a particelle nocive o gas, il più delle volte al fumo di sigaretta, con conseguenze sistemiche che compromettono ulteriormente lo stato funzionale, riducono la qualità della vita e

umentano la mortalità<sup>[1]</sup>.

Una delle più gravi complicanze sistemiche è rappresentata dalla osteoporosi, malattia scheletrica caratterizzata da una ridotta resistenza ossea a causa di un'alterata qualità ossea, con conseguente aumento del rischio di fratture da fragilità. La qualità ossea dipende dalle proprietà strutturali e materiali dell'osso, influenzate entrambi dal tasso di rimodellamento osseo. Non tutti i determinanti della resistenza ossea sono rappresentati dalla densità minerale ossea (DMO) misurata, ma una bassa DMO è uno dei fattori predittivi del rischio di frattura<sup>[2]</sup>. I

markers di rimodellamento osseo sono meno predittivi del rischio fratturativo a livello individuale, per cui non sono utilizzati di routine nella pratica clinica per identificare i pazienti a rischio. Nel paziente con BPCO, altri fattori come la sarcopenia, la ipovitaminosi D, la malnutrizione con considerevole calo ponderale e il rischio elevato di cadute, contribuiscono significativamente all'aumento del rischio fratturativo. Le fratture da fragilità sono causa significativa di elevata morbilità particolarmente negli anziani, sono associate a un aumento della mortalità, del declino funzionale, di una cattiva qualità della vita e della necessità di istituzionalizzazione<sup>[3]</sup>. In pazienti disabili con BPCO che sono più a rischio di osteoporosi, l'impatto delle fratture può essere ancora peggiore. Inoltre, le fratture vertebrali da compressione possono portare a un aumento della cifosi toracica e ulteriore deterioramento della funzione polmonare<sup>[4]</sup>. Di conseguenza, la stretta relazione tra BPCO e osteoporosi dovrebbe ricevere maggiore attenzione.

#### **PREVALENZA DELLE FRATTURE DA FRAGILITÀ NELLA BPCO**

In genere, si riscontrano valori più bassi di DMO nei pazienti con BPCO rispetto ai controlli senza patologia respiratoria<sup>[5,6]</sup>. La prevalenza di fratture vertebrali nelle radiografie dei pazienti con BPCO può variare dal 24 al 63% nelle diverse popolazioni studiate<sup>[7-9]</sup>. Le fratture vertebrali sono di rilevante importanza non soltanto per il dolore cronico al quale possono associarsi, ma anche per il possibile peggioramento della funzione polmonare che ne deriva. La loro diagnosi è fondamentale perché una precedente frattura è un fattore di rischio noto di nuove fratture vertebrali e non vertebrali. Infatti, nel primo anno dopo aver subito una frattura vertebrale, il tasso di nuove fratture vertebrali è circa del 20%<sup>[10]</sup>. Nonostante le fratture femorali siano la più drammatica complicanza dell'osteoporosi in termini di morbilità, mortalità e costi economici<sup>[11]</sup>, la loro prevalenza in pazienti con COPD non è stata sufficientemente studiata. Walsh et al.<sup>[12]</sup> hanno riportato un aumento della prevalenza di fratture femorali in una popolazione di pazienti con diverse malattie polmonari (52% dei quali erano pazienti con BPCO), rispetto a soggetti di controllo di pari età.

#### **FISIOPATOLOGIA DELL'OSTEOPOROSI NELLA BPCO**

Il tessuto osseo è continuamente rinnovato da un processo di rimodellamento osseo che si

compie durante tutta la vita. Si stima che negli adulti, circa il 3% di osso corticale e il 25% di osso trabecolare viene sostituito ogni anno. Dopo il raggiungimento del picco di massa ossea all'età di 25 a 30 anni, il rimodellamento è associato con uno squilibrio tra formazione e riassorbimento, con una perdita annua stimata dello 0,5% a 1%, con differenze tra donne e uomini e tra diversi siti scheletrici. Tra i fattori che possono influenzare il tasso di rimodellamento osseo, si includono l'ormone paratiroideo (PTH), la vitamina D, e gli ormoni sessuali<sup>[13]</sup>. A livello cellulare, il rimodellamento osseo comporta una complessa e continua interazione tra osteoblasti, osteoclasti e osteociti. Gli osteoclasti riassorbono l'osso e gli osteoblasti formano una matrice proteica osteoide che successivamente viene mineralizzata, mentre gli osteociti e la loro rete di canalicoli servono come sensori per regolare la risposta ossea agli stimoli meccanici. L'attività degli osteoblasti e degli osteoclasti è regolata dagli osteociti che sono le cellule più abbondanti nello scheletro. Sulla loro superficie, gli osteoblasti esprimono costitutivamente il ligando dell'attivatore del recettore del fattore nucleare kappa-B (RANKL). Quando RANKL si lega al suo recettore (RANK) sulla superficie dei preosteoclasti, questi si differenziano in osteoclasti maturi attivando il riassorbimento osseo. Gli osteoblasti e le cellule stromali secernono un "falso recettore" solubile, l'osteoprotegerina (OPG), che blocca la interazione tra RANK e RANKL, agendo in tal modo come regolatore fisiologico del rimodellamento osseo<sup>[14]</sup>. Uno squilibrio tra RANKL e OPG con un eccesso di attività degli osteoclasti è considerata una delle cause principali dell'osteoporosi<sup>[15]</sup>. Un'altra via di segnalazione di trasduzione è il segnale Wnt/b-catenina. La via di segnale Wnt attiva gli osteoblasti e la formazione ossea, viceversa, la riduzione del segnale Wnt può portare alla osteoporosi<sup>[16]</sup>. Diverse condizioni che sono state descritte in pazienti con BPCO (i.e. infiammazione cronica, uso di corticosteroidi e deficit di vitamina D) interagiscono chiaramente con i percorsi fisiopatologici menzionati sopra.

#### **Infiammazione Sistemica**

La infiammazione sistemica cronica può svolgere un ruolo notevole nello sviluppo della osteoporosi associata alla BPCO. I più noti mediatori infiammatori, come il fattore di necrosi tumorale (TNF) e l'interleuchina-6 (IL-6), inducono l'espressione di RANKL e, di conseguenza, il riassorbimento osseo<sup>[17]</sup>. Inoltre,



sono state descritte altre citochine che interagiscono con il sistema OPG/RANKL, sostenendo il concetto che diversi mediatori della infiammazione possono contribuire alla regolazione del rimodellamento osseo<sup>[18]</sup>.

#### Uso di corticosteroidi

Diversi studi hanno dimostrato i profondi effetti dei glucocorticosteroidi (GC) (anche di quelli assunti cronicamente per via inalatoria) sul rimodellamento osseo tramite diversi meccanismi. I GC preferenzialmente influiscono sull'osso trabecolare a causa della sua maggiore attività metabolica, ma con l'uso prolungato di GC, anche l'osso corticale è influenzato<sup>[19]</sup>. I GC stimolano rapidamente l'espressione di RANKL e del fattore stimolante delle colonie di macrofagi (M-CSF), mentre riducono l'espressione di OPG. Insieme con una apoptosi ridotta degli osteoclasti maturi, si verifica un'aumentato e prolungato riassorbimento osseo, che rallenta gradualmente durante l'uso continuato di GC dovuto alla inibizione dei precursori degli osteoclasti<sup>[19]</sup>. Altri effetti dei GC riguardano l'inibizione della proliferazione, differenziazione e maturazione degli osteoblasti con conseguente compromissione della formazione ossea<sup>[20]</sup>. In questo processo, l'inibizione della via di segnale Wnt/b-catenina sembra essere probabilmente coinvolta. I GC possono anche esercitare effetti negativi sugli osteociti, causando modificazioni del loro microambiente che possono alterare la loro funzione di mechano-sensori e rendere l'osso meno resistente.

#### Ipovitaminosi D

La vitamina D svolge un ruolo chiave nella regolazione del calcio e nell'omeostasi ossea<sup>[21]</sup>. Bassi livelli di vitamina D stimolano le ghiandole paratiroidi a un'aumentata secrezione di PTH per compensare la bassa biodisponibilità di calcio. Ancora più importante, il PTH induce la espressione renale di 1-alfa-idrossilasi, con conseguente produzione di 1,25 diidrossivitamina D (1,25[OH]<sub>2</sub>D) che aumenta l'assorbimento intestinale del calcio. La 1,25[OH]<sub>2</sub>D stimola anche la osteoclastogenesi attraverso il sistema RANKL/RANK, con conseguente maggiore riassorbimento osseo e mobilitazione di calcio dalle ossa. Gli elevati livelli di calcio e di 1,25[OH]<sub>2</sub>D regolano negativamente la secrezione di PTH e prevengono il riassorbimento osseo illimitato. Viceversa, la stessa 1,25[OH]<sub>2</sub>D può migliorare l'espressione di OPG negli osteoblasti maturi, riducendo l'osteoclastogenesi<sup>[22]</sup>.

#### FATTORI DI RISCHIO PER L'OSTEOPOROSI NELLA BPCO

Oltre ai fattori di rischio classici quali l'età, il sesso femminile, la storia di frattura da fragilità e il background genetico, diversi altri fattori possono contribuire allo sviluppo di osteoporosi nel paziente con BPCO e sono potenzialmente modificabili. Esiste una evidenza consistente che negli uomini il fumo, il basso peso corporeo o il calo ponderale, e le limitazioni fisiche o funzionali sono fattori di rischio preminenti per le fratture da fragilità. Tali determinanti clinici del rischio di fratture negli uomini sono simili a quelli in precedenza riportati nelle donne<sup>[23]</sup>. È chiaro che molti di questi fattori di rischio coincidono con la BPCO, soprattutto nelle fasi più avanzate, per cui non è una sorpresa che l'osteoporosi e la BPCO siano strettamente collegate. Infatti, i pazienti con BPCO frequentemente hanno una bassa massa corporea, malattia ingravescente, hanno un'età avanzata e fanno uso frequente di corticosteroidi. Di particolare interesse potrebbe essere la presenza di enfisema, che è associato con il più basso indice di massa corporea e ridotta DMO, e che può rappresentare un fenotipo clinico ad alto rischio di fratture da fragilità<sup>[24]</sup>. Tuttavia, anche se l'esatto ruolo della maggior parte dei fattori e la misura in cui contribuiscono in maniera indipendente al rischio di osteoporosi nella BPCO rimane da stabilire, due fattori meritano ulteriore attenzione perché possono essere modificabili: l'ottimizzazione dello status vitaminico D e la limitazione dell'uso di corticosteroidi.

#### Ipovitaminosi D

Un basso livello di vitamina D non soltanto può essere associato a una ridotta DMO in pazienti con BPCO<sup>25</sup>, ma anche a una ridotta funzionalità muscolare e a un maggiore rischio di cadute<sup>[26]</sup>. Nei pazienti anziani, si stima che la ipovitaminosi D può verificarsi nel 40% al 70% della popolazione<sup>[21]</sup>. Qualche polemica esiste ancora su quale soglia sia appropriata per la definizione dei livelli ottimali di vitamina D, ma al giorno d'oggi la maggior parte degli studi concordano su un livello di 25-OHD superiore a 30 ng/mL (75 nmol/L). Uno studio trasversale ha rivelato che i fumatori con funzionalità polmonare compromessa presentavano valori di 25-OHD significativamente minore rispetto ai controlli sani. I livelli di 25-OHD erano determinati indipendentemente dalla gravità della malattia suggerendo la necessità di supplementazione nella maggior parte dei pazienti<sup>[27]</sup>. La dose di supplementazione attualmente raccomandata è

di 800 UI/die, ma nei pazienti anziani con lo scopo di raggiungere livelli di 25-OHD di 30 ng/ml per ottenere una protezione ossea adeguata e una riduzione del rischio di cadute, sono consigliate dosi superiori a tale raccomandazione standard. Di fatto, la dose effettiva sufficiente per il singolo paziente varia secondo il livello iniziale di deficienza, il BMI, l'efficace esposizione solare, e altri fattori non identificati.

### USO DI CORTICOSTEROIDI

I GC sistemici sono largamente usati come trattamento basato sull'evidenza della BPCO, nonostante sia chiaro il loro effetto negativo sull'incidenza di fratture e la forte correlazione tra fratture e dose totale cumulativa di GC<sup>[28]</sup>. Anche basse dosi orali di GC (equivalenti a 2,5 a 5 mg/die di prednisone) sono state associate con un aumentato rischio di fratture. Il rischio di frattura aumentano rapidamente dopo l'inizio della terapia corticosteroidica orale (nei primi 3 a 6 mesi), ma la maggior parte del rischio in eccesso di frattura scompare dopo un anno dalla sospensione della terapia<sup>[12]</sup>. L'effetto dei corticosteroidi per via inalatoria sulla perdita ossea e sul rischio fratturativo è meno chiaro, con numerosi studi trasversali che mostrano effetti lievi con alte dosi di GC inalati sul rimodellamento osseo<sup>[29]</sup>. Una meta-analisi che ha incluso tre grandi RCTs non ha confermato un aumento di rischio fratturativo in paziente in terapia con GC inalati<sup>[30]</sup>. Allo stesso modo, una recente analisi dello studio TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) non ha rivelato alcun effetto dei GC inalati sulla DMO in 3 anni<sup>[6]</sup>. Dal momento che il follow-up in questi studi è relativamente breve rispetto alla terapia a lungo termine dei pazienti con BPCO nella vita reale, sono necessari ulteriori studi, ma chiaramente devono essere somministrate le dosi minimi indispensabili di GC. È da segnalare che l'effetto negativo dei GC per via inalatoria sulla massa ossea e sulle fratture nella vita reale, al di fuori dai trials, è amplificata dalla autosomministrazioni dei pazienti con BPCO, che provano beneficio nel respiro e fanno spesso un uso di GC inalatori anche al di fuori delle prescrizioni mediche.

### PREVENZIONE E TRATTAMENTO DELLA OSTEOPOROSI NEI PAZIENTI CON BPCO

#### Interventi non farmacologici

Diversi studi epidemiologici suggeriscono una forte associazione tra diversi fattori di stile di vita nei pazienti con BPCO e il rischio di fratture da fragilità. L'inattività fisica, il fumo, e la

cattiva alimentazione sono accettati come parametri fondamentali per intervenire nei pazienti con BPCO, e il beneficio della riabilitazione in pazienti sintomatici è chiaramente stabilito<sup>[31]</sup>. Tuttavia, studi controllati specifici in pazienti con BPCO sono carenti. Sono necessari RCTs volti a determinare quali modalità di programmi riabilitativi, combinati con altri interventi, siano i più efficienti nel contesto della BPCO. Indirettamente, il miglioramento della forza muscolare, dell'equilibrio e della fiducia possono aiutare a ridurre il rischio di caduta e prevenire le fratture. I benefici di altre modificazioni dello stile di vita, come la cessazione del fumo e la dieta sana sul rischio fratturativo in pazienti con BPCO devono essere ancora confermati da specifici studi di intervento.

### CALCIO E VITAMINA D

Bischoff-Ferrari et al.<sup>[32]</sup> hanno condotto una meta-analisi per studiare l'efficacia della supplementazione orale di vitamina D sulle fratture non vertebrali in una popolazione di ultrasessantacinquenni, ed hanno concluso che, in confronto con la somministrazione di solo calcio o placebo, la vitamina D era in grado di ridurre il rischio di fratture e che tale effetto era dose-dipendente. Una dose di 800 UI/d è stata associata a una riduzione di circa il 20% di fratture non vertebrali e del 18% di fratture femorali, mentre una dose di 400 UI/d non è risultata efficace. Un'altra meta-analisi di Boonen et al.<sup>[33]</sup> ha trovato che il rischio di fratture dell'anca è stato ridotto solo quando il calcio è stato aggiunto alla vitamina D. Risultati simili sono stati riportati da una recente revisione Cochrane<sup>[34]</sup>. Di particolare importanza è anche la prevenzione delle cadute. Bischoff-Ferrari e colleghi<sup>[35]</sup> hanno dimostrato che la vitamina D (800 UI/d) ha ridotto il rischio di caduta negli anziani del 19%, effetto correlato al miglioramento indotto dalla vitamina D nella funzione muscolare e nella stabilità posturale. Non sono attualmente disponibili dati specifici per pazienti affetti da BPCO, ma il fatto che la maggioranza dei pazienti BPCO è di età avanzata, ha molti fattori di rischio per le fratture da fragilità, e hanno maggiori probabilità di avere un deficit di vitamina D suggerisce la necessità di una supplementazione standard (800 UI/d) nella maggior parte di questi pazienti a rischio. Un maggiore dosaggio è auspicabile nei soggetti con livelli di 25-OHD inferiori a 10 ng/mL. Inoltre, è stato suggerito che l'effetto di alte dosi di supplementazione di

vitamina D potrebbe estendersi al di là della protezione ossea, perché l'1,25[OH]<sub>2</sub>D può influenzare direttamente l'infiammazione e interferire con altre comorbilità<sup>[36]</sup>.

#### La terapia antiassorbitiva

I bisfosfonati sono i farmaci più utilizzati per la riduzione del rischio di fratture da fragilità. Numerosi studi hanno dimostrato un effetto protettivo dei bisfosfonati nell'osteoporosi postmenopausale e in quella indotta da GC<sup>[37]</sup>. Tuttavia, pochi studi hanno specificamente affrontato l'effetto degli agenti antiassorbitivi nella BPCO. Un'eccezione è uno studio randomizzato controllato di Smith et al.<sup>[38]</sup> dimostrando un miglioramento significativo della DMO vertebrale con la terapia giornaliera di alendronato. Anche il teriparatide, un farmaco che promuove la formazione ossea, è stato trovato di essere efficace nella riduzione del rischio di frattura vertebrale (ma non in quelle nonvertebrali) nell'osteoporosi indotta da GC<sup>[39,40]</sup>. Anche se sono necessari ulteriori studi, in pazienti ad alto rischio in terapia con GC, il teriparatide sembra essere una valida opzione terapeutica.

L'algoritmo FRAX (<http://www.shef.ac.uk/FRAX>) fornisce la valutazione delle probabilità di frattura in uomini e donne mediante informazioni sui fattori di rischio clinici quali età, sesso, BMI, precedenti fratture da fragilità, familiarità, fumo, abuso di etanolo, e anche l'uso di GC. Con l'indice FRAX, la probabilità di frattura a 10 anni può essere calcolato da questi fattori di rischio per fratture, da soli o con la DMO del collo femorale, per migliorare la previsione del rischio e individuare i pazienti che beneficiano di più di un trattamento<sup>[41]</sup>. Il FRAX è uno strumento sempre più utile per definire la soglia d'intervento in pazienti trattati con GC, inclusi i pazienti con BPCO. Tuttavia, per il momento, l'identificazione dei pazienti che hanno bisogno di un trattamento antiassorbimento continua a essere basata sulla DMO e le fratture prevalenti. Le soglie densitometriche di rischio fratturativo sono diverse per i pazienti ad alto rischio che ricevono un trattamento con GC a lungo termine perché il trattamento con GC peggiora la probabilità di frattura, indipendentemente dall'età o della DMO. A questo proposito, numerose linee guida, tra cui quelli dell'“American College of Rheumatology” e dello “Royal College of Physicians”, raccomandano il trattamento farmacologico in pazienti trattati con GC già con valori definiti come di osteopenia, anche in assenza di fratture da fragilità esistenti<sup>[42,43]</sup>.

#### CONCLUSIONI

L'osteoporosi è frequente nei pazienti con BPCO ed anche in relazione dell'elevato rischio fratturativo ad essa collegato, dovrebbe essere routinariamente diagnosticata e trattata nei casi dove la terapia sia indicata. La diagnosi precoce è importante, anche in pazienti con BPCO asintomatica. A questo proposito, l'identificazione delle fratture vertebrali da compressione sulla radiografia, la misurazione dei livelli di 25-OHD, e la scansione densitometrica sono raccomandati in tutti i pazienti con un rischio evidente di osteoporosi. Una supplementazione standard con vitamina D e calcio deve essere considerata in tutti i pazienti a rischio e, nei pazienti con BPCO trattati con GC, deve essere considerata la terapia antiassorbitiva dopo valutare il rischio fratturativo globale.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Decramer M., Rennard S., Troosters T., et al. COPD as a lung disease with systemic consequences—clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention, *C.O.P.D.* 2008, 5:235-256
2. Felsenberg D., Boonen S. The bone quality framework: determinants of bone strength and their interrelationships, and implications for osteoporosis management, *Clin. Ther.* 2005, 27:1-11
3. Haentjens P., Magaziner J., Colón-Emeric C.S., et al. Metaanalysis: excess mortality after hip fracture among older women and men, *Ann. Intern. Med.* 2010, 152:380-390
4. Carter J.D., Patel S., Sultan F.L., et al. The recognition and treatment of vertebral fractures in males with chronic obstructive pulmonary disease, *Respir. Med.* 2008, 102:1165-1172
5. Graat-Verboom L., Spruit M.A., van den Borne B.E., et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease: an underestimated systemic component, *Respir. Med.* 2009, 103:1143-1151
6. Ferguson G.T., Calverley, P.M., Anderson J.A., et al. Prevalence and Progression of Osteoporosis in Patients with COPD: results From the TOWards a Revolution in COPD health Study, *Chest* 2009, 136:1456-1465
7. Jørgensen N.R., Schwarz P., Holme I., Henriksen B.M., Petersen L.J., Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study, *Respir. Med.* 2007, 101:177-185
8. Nuti R., Siviero P., Maggi S., et al. Vertebral fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the EOLO Study, *Osteoporos. Int.* 2009, 20:989-998
9. Papaioannou A., Parkinson W., Ferko N., et al. Prevalence of vertebral fractures among patients with chronic obstructive pulmonary disease in Canada, *Osteoporos. Int.* 2003, 14:913-917
10. Lindsay R., Silverman S.L., Cooper C., et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture, *JAMA* 2001, 285:320-323
11. Melton L.J. 3rd, Johnell O., Lau E., et al. Osteoporosis and the global competition for health care resources, *J. Bone Miner. Res.* 2004, 19:1055-1058

12. Walsh L.J., Wong C.A., Osborne J., et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease, *Thorax* 2001, 56:279-284
13. Raisz L.G. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects, *J. Clin. Invest.* 2005, 115:3318-3325
14. Teitelbaum S.L. Osteoclasts: what do they do and how do they do it?, *Am. J. Pathol.* 2007, 170:427-435
15. Leibbrandt A., Penninger J.M. RANK/RANKL: regulators of immune responses and bone physiology, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008, 1143:123-150
16. Patel M.S., Karsenty G. Regulation of bone formation and vision by LRP5, *N. Engl. J. Med.* 2002, 346:1572-1574
17. Hardy R., Cooper M.S. Bone loss in inflammatory disorders, *J. Endocrinol.* 2009, 201:309-320
18. Lorenzo J., Horowitz M., Choi Y. Osteoimmunology: interactions of the bone and immune system, *Endocr. Rev.* 2008, 29:403-440
19. Bultink I.E., Baden M., Lems W.F. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update on current pharmacotherapy and future directions, *Expert. Opin. Pharmacother.* 2013, 14:185-197
20. Eijken M., Hewison M., Cooper M.S., et al. 11beta-Hydroxysteroid dehydrogenase expression and glucocorticoid synthesis are directed by a molecular switch during osteoblast differentiation, *Mol. Endocrinol.* 2005, 19:621-631
21. Holick M.F., Chen T.C. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences, *Am. J. Clin. Nutr.* 2008, 87:S1080-S1086
22. Baldock P.A., Thomas G.P., Hodge J.M., et al. Vitamin D action and regulation of bone remodeling: suppression of osteoclastogenesis by the mature osteoblast, *J. Bone Miner. Res.* 2006, 21:1618-1626
23. Kanis J.A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk, *Lancet* 2002, 359:1929-1936
24. Ohara T., Hirai T., Muro S., et al. Relationship between pulmonary emphysema and osteoporosis assessed by CT in patients with COPD, *Chest*, 2008, 134:1244-1249
25. Franco C.B., Paz-Filho G., Gomes P.E., et al. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with osteoporosis and low levels of vitamin D, *Osteoporos. Int.* 2009, 20:1881-1887
26. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Willett W.C., et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis, *JAMA* 2004, 291:1999-2006
27. Janssens W., Bouillon R., Claes B., et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in COPD and correlates with variants in the vitamin D-binding gene, *Thorax* 2010, 65:215-220
28. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis, *Osteoporos. Int.* 2002, 13:777-787
29. Langhammer A., Forsmo S., Syversen U. Long-term therapy in COPD: any evidence of adverse effect on bone?, *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009, 4:365-380
30. Drummond M.B., Dasenbrook E.C., Pitz M.W., Murphy D.J., Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and metaanalysis, *JAMA* 2008, 300:2407-2416
31. Troosters T., Casaburi R., Gosselink R., Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005, 172:19-38
32. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Wong J.B., et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Arch. Intern. Med.* 2009, 169:551-561
33. Boonen S., Lips P., Bouillon R., Bischoff-Ferrari H.A., Vanderschueren D., Haentjens P. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92:1415-1423
34. Avenell A., Gillespie W.J., Gillespie L.D., O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis, *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009, 2:CD000227
35. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B., et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials, *Br. Med. J.* 2009, 339:1-11
36. Janssens W., Lehouck A., Carremans C., Bouillon R., Mathieu C., Decramer M. Vitamin D beyond bones in chronic obstructive pulmonary disease: time to act, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009, 179:630-636
37. Bilezikian J.P. Efficacy of bisphosphonates in reducing fracture risk in postmenopausal osteoporosis, *Am. J. Med.* 2009, 122:S14-S21
38. Smith B.J., Laslett L.L., Pile K.D., et al. Randomized controlled trial of alendronate in airways disease and low bone mineral density, *Chron. Respir. Dis.* 2004, 1:131-137
39. Langdahl B.L., Marin F., Shane E., et al. Teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: an analysis by gender and menopausal status, *Osteoporos. Int.* 2009, 20:2095-2104
40. Saag K.G., Shane E., Boonen S., et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis, *N. Engl. J. Med.* 2007, 357:2028-2039
41. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H., Strom O., Borgstrom F., Oden A; National Osteoporosis Guideline Group. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX—assessment and intervention thresholds for the UK, *Osteoporos. Int.* 2008, 19:1395-1408
42. Compston J. US and UK guidelines for glucocorticoid-induced osteoporosis: similarities and differences, *Curr. Rheumatol. Rep.* 2004, 6:66-69
43. Devogelaer J.P., Goemaere S., Boonen S., et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club, *Osteoporos. Int.* 2006, 17:8-19

## Osteoporosi e sclerosi multipla

Carlo Cisari, Marco Invernizzi, Elisa Bettoni

Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento Scienze della Salute,  
Università del Piemonte Orientale - Novara

**Riassunto.** La Sclerosi Multipla (SM) è una patologia con importante impatto sulla qualità di vita dei pazienti. L'incidenza di osteoporosi in corso di SM è aumentata. Una ridotta densità minerale ossea e una maggior incidenza di cadute in questi pazienti predispongono ad un maggior rischio di frattura, specialmente a livello del femore, con un peggioramento della disabilità. Tra i fattori predisponenti per lo sviluppo di osteoporosi, in corso di SM riconosciamo la ridotta motilità, fattori endocrini quali il deficit di vitamina D, fattori iatrogeni quali l'utilizzo di corticosteroidi e farmaci anti-epilettici. Attualmente non esistono linee guida per la valutazione e il trattamento dell'osteoporosi in corso di SM. Derivando i dati dalle linee guida dell'osteoporosi post-menopausale si deduce che un corretto inquadramento dello stato osseo dei pazienti affetti da SM, l'attuazione di strategie di prevenzione e il precoce trattamento della patologia sono fondamentali per ridurre il rischio di frattura e per contenere la disabilità in questi pazienti.

Parole chiave: sclerosi multipla, osteoporosi

**Abstract.** Multiple sclerosis (MS) is a disease with significant impact on quality of life. The incidence of osteoporosis in MS is increased. Reduced bone mineral density and an increased incidence of falls in these patients are related to a greater risk of fracture, especially of hip, with a worsening disability. There are many risk factors for developing osteoporosis, the most extensively studied in MS patients are physical inactivity, endocrine factors, vitamin D deficiency, iatrogenic factors like treatment with glucocorticoids and anti-epileptic drugs. Currently there are no guidelines for evaluation and treatment of osteoporosis in MS. Based on the guidelines for postmenopausal osteoporosis can be deduced that a correct assessment of bone status, strategies for fall prevention and early treatment for bone loss are essential to reduce risk of fractures and contain disability in these patients.

Keywords: multiple sclerosis, osteoporosis

### INTRODUZIONE

La Sclerosi Multipla (SM) presenta un elevato impatto a livello di disabilità<sup>[1]</sup>, con 3-7 nuove diagnosi l'anno ogni 100,000 persone<sup>[2]</sup>.

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una ridotta massa e da alterazioni qualitative dell'osso, con aumento del rischio di frattura<sup>[3]</sup>.

Per l'OMS la diagnosi densitometrica di osteoporosi si basa sulla valutazione con tecnica dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) della densità minerale ossea, raffrontata a quella media di soggetti adulti sani dello stesso sesso (T-score)<sup>[3]</sup>

L'osteoporosi in corso di SM, come di altre patologie neurologiche quali la Malattia di Parkinson, lo Stroke e la lesione midollare, è un problema noto, ma solo recentemente è stato

valorizzato per la sua ulteriore incidenza sulla disabilità<sup>[4-6]</sup>.

La prevalenza dell'osteoporosi in soggetti con SM va dall'80 all'85% e viene rilevata anche nel sesso maschile.<sup>[7]</sup>

La natura e l'entità della perdita di massa ossea nella SM non sono del tutto chiarite né è chiaro quali interventi possano ridurre il rischio di frattura, specie a livello del femore.

### DENSITA' MINERALE OSSEA, CADUTE E FRATTURE NELLA SCLEROSI MULTIPLA

In una revisione della letteratura Gibson riporta una riduzione di BMD maggiore a livello del femore piuttosto che a livello vertebrale, con un quadro simile a quello delle mielolesioni, probabilmente secondario alla riduzione della stazione eretta<sup>[8]</sup>.

Esistono forti evidenze di correlazione tra il

livello di disabilità, valutato attraverso l'Extended Disability Status Scale (EDSS) e la BMD a livello della colonna lombare, ma ancor più a livello femorale<sup>[9,10]</sup>.

Terzi et al. hanno anche evidenziato una correlazione negativa tra durata della malattia e valori di BMD a livello della colonna e del femore<sup>[11]</sup> con un rischio aumentato di cadute<sup>[12]</sup>. In letteratura non ci sono dati definitivi sulla prevalenza delle fratture in soggetti con SM, ma i lavori disponibili suggeriscono un elevato rischio di caduta e di frattura in questi pazienti<sup>[13,14]</sup>. In particolare, Bazelier stima un tasso di incidenza annuo di frattura di circa 23/1000 in pazienti con SM, rispetto ad un'incidenza annua di 16,35/1000 in soggetti sani e coetanei, con un rischio di frattura aumentato da 3 a 6 volte, specie a livello femorale (IRR: 6,66)<sup>[15]</sup>.

I dati del registro Nord Americano evidenziano un aumentato rischio specie nei soggetti con elevata disabilità<sup>[14]</sup>, ma dati più recenti lo riportano anche in pazienti con livelli di disabilità inferiore<sup>[16]</sup>.

## FISIOPATOLOGIA

Si può supporre che gran parte dei fattori implicati nell'osteoporosi correlata a patologie neurologiche quali la Malattia di Parkinson, lo Stroke e la lesione midollare, possano giocare un ruolo importante anche nella SM.

### Ridotta motilità

La ridotta motilità ha sicuramente un impatto sulla perdita di BMD, anche se l'esatta fisiopatologia dell'osteoporosi indotta da immobilizzazione non è ben nota. La trascrizione dell'insulin-like growth factor 1 (IGF-1) potrebbe giocare un ruolo fondamentale come è stato dimostrato sia in vitro che in vivo, in quanto induce una riduzione nell'espressione degli osteoblasti<sup>[17]</sup>.

Inoltre la ridotta motilità determina un aumentato turnover osseo con un incremento della concentrazione sierica di calcio, condizione nota come ipercalcemia da immobilizzazione, con soppressione dell'1- $\alpha$ -idrossilazione della 25-(OH) vitamina D a livello renale e conseguente stimolo alla produzione di paratormone; da ciò una riduzione dei livelli circolanti di vitamina D attiva, come dimostrato in pazienti con Malattia di Parkinson<sup>[18]</sup>.

Inoltre il carico meccanico inibisce la produzione di sclerostina, da parte degli osteociti, con inibizione dell'attività degli osteoblasti (e quindi della neoformazione ossea)<sup>[19]</sup>

Un altro importante fattore correlato alla

limitata mobilità personale è la riduzione dell'esposizione alla luce solare, con ricaduta negativa sulla 25-(OH) vitamina D<sup>[8]</sup>.

### Fattori endocrini

Un'ipovitaminosi D sembra essere molto più frequente in pazienti con SM rispetto alla popolazione generale<sup>[8]</sup>.

Sembra esserci una correlazione anche con la componente infiammatoria della malattia, infatti si ipotizza che le fasi di esacerbazione della malattia e l'osteoporosi possano derivare da una comune reazione infiammatoria da cui l'iperespressione dell'osteopontina (OPN) e una riduzione dei livelli di vit D. L'OPN è una glicoproteina infiammatoria, secreta dai macrofagi attivati, dai leucociti e dalle cellule T che funge da legame per gli osteoclasti durante il processo di riassorbimento della matrice ossea.<sup>[21]</sup>

### Fattori iatrogeni

È noto che l'utilizzo prolungato (per più di tre mesi) di corticosteroidi induce un'osteoporosi secondaria<sup>[22]</sup>. Tuttavia non sono chiari gli effetti del trattamento prolungato a basse dosi con farmaci steroidei<sup>[23]</sup>. In particolari in pazienti con SM non ci sono dati sicuri sull'effetto della terapia corticosteroidica a livello della matrice ossea, in quanto questi pazienti sono solitamente sottoposti a cicli intermittenti di terapia, che non sembrano influenzare in maniera significativa la BMD. Gibson ipotizza addirittura che il potenziale effetto negativo della terapia steroidea possa essere positivamente controbilanciato dalla maggior mobilità che la terapia consente ai pazienti, con un effetto positivo sulla massa ossea<sup>[8]</sup>.

Anche l'utilizzo di farmaci antiepilettici, influisce negativamente sulla massa ossea. Quasi tutti i farmaci antiepilettici sono osteopenizzanti<sup>[24]</sup>. Tra i farmaci anti-epilettici gli induttori del citocromo P-450 come la fenitoina, il fenobarbitale, la carbamazepina e il primidone causano una maggior perdita di massa ossea<sup>[25]</sup>.

In un recente studio pubblicato si evidenzia come l'utilizzo di ipnoinducanti e antidepressivi in pazienti con SM, sia associato ad un rischio aumentato di 3 volte di fratture osteoporotiche, se comparato con il gruppo di controllo; il rischio permane aumentato anche se confrontato con un gruppo di soggetti non affetti da SM che assumono gli stessi farmaci; quindi, in questi casi, l'aumentato rischio di frattura parrebbe amplificato dalla presenza della malattia.<sup>[26]</sup>

L'interferone beta, spesso utilizzato in pazienti con malattia recidivante-rimettente sembra

inibire il numero di osteoclasti a livello osseo, con un effetto protettivo sulla matrice ossea, ma sono necessari ulteriori studi per valutarne la reale efficacia in questo senso<sup>[21]</sup>.

## CONCLUSIONI

- La SM può essere considerata una causa di osteoporosi secondaria e quindi è buona norma una valutazione con metodica DXA dopo circa 2 anni dalla diagnosi, nelle donne in post menopausa, negli uomini al di sopra dei 50 anni e in soggetti con EDSS $\geq$ 6. Non ci sono evidenze per quanto riguarda il timing dello screening di monitoraggio e gli autori suggeriscono 3-5 anni in soggetti con normale BMD<sup>[12]</sup>.
- Ridurre il numero e la gravità delle cadute deve essere un obiettivo importante di ogni programma di prevenzione delle fratture <sup>[27]</sup>. Non ci sono in questo momento dati disponibili in pazienti con MS, ma ad esempio, un programma di rieducazione motoria basati sul rinforzo muscolare e su esercizi specifici per l'equilibrio sembrano efficaci nel prevenire le cadute nei pazienti anziani, almeno nel breve termine<sup>[28]</sup>.
- In assenza di specifiche linee guida per il trattamento farmacologico dell'osteoporosi nella SM, può essere utile seguire le indicazioni per l'osteoporosi post menopausale<sup>[29]</sup> che comprendano: un'educazione al miglioramento dello stile di vita (fumo, alcool), la valutazione e l'eventuale correzione dell'ipovitaminosi D e il trattamento dei soggetti a rischio di frattura con farmaci quali i bisfosfonati, il denosumab o il teriparatide, secondo quanto previsto dall'attuale nota 79.
- In futuro nuove frontiere farmacologiche potrebbero essere rappresentate dall'utilizzo in terapia di anticorpi antisclerostina.

## BIBLIOGRAFIA

1. Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, Adeleine P. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:1430-1438.
2. National Institute for Clinical Excellence (2003) Multiple sclerosis: management of multiple sclerosis in primary and secondary care. National Institute for Clinical Excellence, London
3. Poole KES, Compston JE. Osteoporosis and its management. *BMJ* 2006;333:1251-6.
4. Hearn AP, Silber E. Osteoporosis in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16: 1031-1043.
5. Carda S, Cisari C, Invernizzi M, Bevilacqua M. Osteoporosis after Stroke: A Review of the Causes and Potential Treatments. *Cerebrovasc Dis* 2009;28:191-200
6. Invernizzi M, Carda S, Sguazzini Viscontini G, Cisari C. Osteoporosis in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009;15(5):339-46.
7. Weinstock-Guttman B, Gallagher E, Baier M, et al. Risk of bone loss in men with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004; 10: 170-175.
8. Gibson JC, Summers GD. Bone health in multiple sclerosis. *Osteoporos Int* (2011) 22:2935-2949
9. Cosman F, Nieves J, Komar L et al. Fracture history and bone loss in patients with MS. *Neurology* 1998;51:1161-5.
10. Tuzun S, Altintas A, Karacan I, Tangurek S, Saip S, Siva A. Bone status in multiple sclerosis: beyond corticosteroid. *Mult Scler* 2003; 9:600-604
11. Terzi T, Terzi M, Tander B, Canturk F, Onar M. Changes in bone mineral density and bone metabolism markers in premenopausal women with multiple sclerosis and the relationship to clinical variables. *J Clin Neurosci* 2010;17:1260-1264
12. Kampman MT, Eriksen EF, Holmøy T. Multiple sclerosis, a cause of secondary osteoporosis? What is the evidence and what are the clinical implications? *Acta Neurol Scand*: 2011: 124 (Suppl. 191): 44-49.
13. Bazelier MT, van Staa TP, Uitdehaag BM, et al. The risk of fracture in patients with multiple sclerosis: the UK general practice research database. *J Bone Miner Res*. 2011;89: doi: 10.1002/jbmr.418 [Epub ahead of print].
14. Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T. A cross-sectional study of bone health in multiple sclerosis. *Neurology* 2009;73:1394-8 and Comment in: *Neurology* 2010; 74:1554; author reply 1555.
15. Bazelier MT, de Vries F, Bentzen J, et al. Incidence of fractures in patients with multiple sclerosis: the Danish National Health Registers. *Mult Scler*. 2012;18(5):622-7.
16. Moen SM, Celiu EG, Nordsletten L, Holmoy T. Fracture and falls in patients with newly diagnosed clinically isolated syndrome and multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand Suppl* 2011;124(Suppl. 191):79-82.
17. Bikle DD. Integrins, insulin like growth factors, and the skeletal response to load. *Osteoporos Int* 2008;19:1237-46.
18. Sato Y, Kikuyama M, Oizumi K. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:1273-8.
19. Papapoulos SE. Targeting sclerostin as potential treatment of osteoporosis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70 Suppl 1:i119-22.
20. Patel MS, Elefteriou F. The new field of neuroskeletal biology. *Calcif Tissue Int* 2007;80:337-47
21. Josyula S, Mehta BK, Karmon Y, et al. The nervous system's potential role in multiple sclerosis associated bone loss. *J Neurol Sci*. 2012;319(1-2):8-14.
22. Berris KK, Repp AL, Kleerekoper M. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007; 14: 446-450.
23. Stepan JJ, Havrdova E, Tyblova M, et al. Markers of bone remodeling predict rate of bone loss in multiple sclerosis patients treated with low dose glucocorticoids. *Clin Chim Acta* 2004;348(1-2):147-54.
24. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol* 2002; 59: 781-786.
25. Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, El-Hajj Fuleihan G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002; 58:

1348-1353.

26. Bazelier MT, van Staa T-P, Uitdehaag BMJ, et al. Risk of fractures in patients with multiple sclerosis: a population based cohort study. *Neurology* 2012;78:1967-1973.
27. Bazelier MT, van Staa TP, Uitdehag BMJ, Cooper et al. A simple score for estimating the long-term risk of fracture in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 79:922-928
28. Howe TE, Rochester L, Jackson A, Banks PM, Blair VA. Exercise for improving balance in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 Oct 17;4:CD004963.
29. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:399-428



## Effetti ossei della vitamina D: discrepanze tra studi in vivo e in vitro

Ranuccio Nuti, Carla Caffarelli

Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze - Università degli Studi di Siena

---

**Riassunto.** Effetti Ossei della Vitamina D: discrepanze tra studi in vivo e in vitro. Il ruolo principale comunemente attribuito alla vitamina D è sempre stato quello di fattore regolatorio del metabolismo osseo e dell'omeostasi di calcio e fosforo, in stretta relazione con l'ormone paratiroideo. In vivo la somministrazione di alfacalcidolo e di eldecalcitolo aumenta la BMD mediante la riduzione sia del riassorbimento osseo che la neoformazione ossea. In particolare, la riduzione del riassorbimento osseo è maggiore rispetto alla riduzione della neoformazione ossea. Al contrario in vitro, alfacalcidolo e eldecalcitolo stimolano il riassorbimento osseo, ma non sembrano avere nessun effetto sulla neoformazione ossea. Quindi, c'è una grande differenza tra gli effetti in vivo ed in vitro dei metaboliti della vitamina D sul riassorbimento osseo. Questo potrebbe essere spiegato dal fatto che i composti di vitamina D determinano una riduzione del numero degli precursori degli osteoclasti negli studi in vivo, inoltre in vivo abbiamo anche una riduzione dell'espressione del RANKL negli osteoblasti, ed infine anche la differenza di concentrazione dei composti della Vitamina D usati nei diversi studi in vivo ed in vitro. L'eldecalcidolo risulta essere più efficace rispetto all'alfacalcidolo e inibisce il riassorbimento osseo in vivo. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che l'alta affinità dell'eldecalcitolo per la DBP allunga la sua emivita nel plasma.

Parole chiave: Vitamina D, effetto in vitro, effetto in vivo

**Abstract.** Bone effects of vitamin D - Discrepancies between in vivo and in vitro studies. Vitamin D was discovered as an anti-rachitic agent, but even at present, there is no direct evidence to support the concept that vitamin D directly stimulates osteoblastic bone formation and mineralization. It appears to be paradoxical, but vitamin D functions in the process of osteoclastic bone resorption. Osteoclasts, the cells responsible for bone resorption, develop from hematopoietic cells of the monocyte-macrophage lineage. Several lines of evidence have shown that the active form of vitamin D3, 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D3 [1 $\alpha$ ,25(OH)2D3] is one of the most potent inducers of receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL), a key molecule for osteoclastogenesis, in vitro. Nevertheless, 1 $\alpha$ ,25(OH)2D3 and its prodrug, Alfacalcidol have been used as therapeutic agents for osteoporosis, because they increase bone mineral density and reduce the incidence of bone fracture in vivo. Eldecalcitol is more effective than Alfacalcidol in inhibiting bone resorption in vivo. This may be due to the fact that the higher affinity of Eldecalcitol for DBP extends its half life in plasma. Interestingly, these beneficial effects of in vivo administration of vitamin D compounds are caused by the suppression of osteoclastic bone resorption. This paper describes the mechanism of the discrepancy of vitamin D compounds in osteoclastic bone resorption between in vivo and in vitro.

Keywords: Vitamin D, in vitro effects, in vivo effects

---

Il processo di rimodellamento osseo è caratterizzato da un continuo e bilanciato alternarsi di riassorbimento e neoformazione della matrice ossea mineralizzata. Tale processo dipende dalla presenza di due principali tipi di cellule: gli osteoblasti e gli osteoclasti. Queste cellule, a seguito di stimoli di diversa natura (ormoni, citochine, fattori di crescita) esprimono e producono svariate molecole proteiche, che giocano un ruolo essenziale nella

regolazione dei processi di attivazione e inibizione dell'osteoclastogenesi e quindi del processo stesso di rimodellamento osseo.

Il ruolo principale comunemente attribuito alla vitamina D è sempre stato quello di fattore regolatorio del metabolismo osseo e dell'omeostasi di calcio e fosforo, in stretta relazione con l'ormone paratiroideo. Infatti, le concentrazioni sieriche di vitamina D sono inversamente proporzionali al paratormone

(con il quale esiste un feedback negativo); bassi livelli di vitamina D causano il riassorbimento del tessuto osseo, mentre livelli ottimali facilitano l'assorbimento di calcio e fosforo dal rene e dall'intestino. Negli ultimi venti anni, però, il ruolo della vitamina D è stato ampiamente rivisto, riconoscendole una valenza sistemica di crescente importanza. La vitamina D è stata chiamata in causa nello spiegare un ampio spettro di meccanismi e processi fisiologici anche extra-ossei coinvolti nello sviluppo di outcomes clinici di primaria importanza.

La vitamina D si costituisce a livello cutaneo con l'esposizione ai raggi ultravioletti, ma può essere assunta anche con gli alimenti; in entrambi i casi nel fegato essa viene idrossilata in posizione 25 costituendo così il 25-idrossicolecalciferolo [ $25(\text{OH})\text{D}_3$ ], che è il metabolita circolante della vitamina D presente in maggiore quantità e più facilmente dosabile. Il  $25(\text{OH})\text{D}_3$  non è un metabolita del tutto biologicamente attivo: esso richiede una ulteriore idrossilazione a livello renale dove l'enzima 1-alfaidrossilasi determina l'idrossilazione in posizione 1 della molecola, formando il metabolita definitivo attivo 1,25 diidrossicolecalciferolo [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ]. I livelli di vitamina D sono in relazione soprattutto alla conversione endogena del 7-deidrocolesterolo in previtamina D mediante l'esposizione ai raggi UVB, e solo in parte all'apporto alimentare di vitamina D. Si ipotizza che la produzione di  $25(\text{OH})\text{D}_3$  sia scarsamente regolata e strettamente in relazione all'accesso del substrato<sup>[1]</sup>. I fattori genetici, la dieta e l'esposizione alla luce solare sono tutti fattori coinvolti nello sviluppo dell'ipovitaminosi D. La carenza di vitamina D, durante la vita fetale e l'infanzia, può causare rachitismo e aumento di fratture patologiche dell'osso nel corso della vita, mentre l'ipovitaminosi D nella vita adulta, può esacerbare o precipitare una situazione di osteopenia o osteoporosi, causare osteomalacia e debolezza muscolare, aumentando i rischi di frattura.

Gli effetti della vitamina D si estrinsecano a livello intestinale, osseo, renale e paratiroideo. A livello osseo l' $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  causa un aumento del riassorbimento osseo; tale azione si esplica sinergicamente con quella del PTH. Gli osteoclasti maturi non possiedono recettori né per il PTH né per  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ; si ritiene pertanto che i due ormoni incrementino il riassorbimento osseo stimolando la maturazione degli osteoclasti e/o interagendo con gli osteoblasti e le cellule stromali midollari. Tale interazione

darebbe luogo alla liberazione di citochine capaci di stimolare l'attività degli osteoclasti maturi. Infine, oltre a favorire un adeguato apporto di calcio e fosforo necessario per la mineralizzazione ossea, studi in vitro sembrerebbero dimostrare un ruolo importante della vitamina D anche per quanto concerne la regolazione dell'attività osteoblastica.

Il principale metabolita della Vitamina D responsabile della mobilizzazione calcica è l' $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Usando colture in vitro è stato mostrato come sia l' $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  che l' $1\alpha\text{OHD}_3$  sono in grado di determinare una mobilizzazione di calcio in vitro, ma l' $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  è 80 volte più potente dell' $1\alpha\text{OHD}_3$ . Pertanto da questi risultati è emerso che il metabolita in grado di stimolare la mobilizzazione ossea di calcio è soprattutto l' $1\alpha(\text{OH})_2\text{D}_3$ . Inoltre è certo che l' $1\alpha(\text{OH})_2\text{D}_3$  stimola il riassorbimento osseo mediante la stimolazione dell'espressione del RANKL negli osteoblasti. Ciononostante sia l' $1\alpha(\text{OH})_2\text{D}_3$  che l' $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$  vengono utilizzati per la terapia dell'osteoporosi in quanto in grado di determinare sia un incremento della BMD che una riduzione dell'incidenza di fratture. È interessante notare che in vivo gli effetti determinati dalla somministrazione di l' $1\alpha(\text{OH})_2\text{D}_3$  e di  $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$  sono dovuti alla soppressione del riassorbimento osseo anche se e il meccanismo per cui avviene rimane ancora sconosciuto.

Sono stati sintetizzati due analoghi della Vitamina D, il Maxacalcitolo [ $22\text{-oxa-}1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] e l'Eldecalcitolo [ $2b\text{-}(3\text{-hydroxypropoxy})1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ]. Il maxacalcitolo ha una potente azione di differenziazione legandosi debolmente alla proteina legante la vitamina D (DBP) tanto che la sua permanenza nel plasma è estremamente breve, ma l'eldecalcitolo ha una grande affinità per la DBP superiore 2.7 volte di più del calcitriolo, pertanto rimane più a lungo nel plasma. Infatti la somministrazione quotidiana di eldecalcitolo determina un incremento della BMD ed una riduzione dei markers di turnover. Questo indica che la somministrazione quotidiana di eldecalcitolo inibisce sia il riassorbimento e stimola la neoformazione. Inoltre l' $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  rappresenta uno dei maggiori attivatori del RANKL in vitro. Tuttavia sia  $1\alpha 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  che il profarmaco  $1\alpha\text{OHD}_3$  vengono utilizzati come trattamento farmacologico per l'osteoporosi perché in grado di determinare un incremento della densità minerale ossea ed una riduzione dell'incidenza di fratture in vivo. In particolare la somministrazione quotidiana di eldecalcitriolo risulta essere più efficace rispetto

all'alfacalcidolo sia per quanto riguarda l'incremento della BMD che la riduzione dell'incidenza di fratture.

In vivo la somministrazione di alfacalcidolo e di eldecalcitolo aumenta la BMD mediante la riduzione sia del riassorbimento osseo che la neoformazione ossea. In particolare, la riduzione del riassorbimento osseo è maggiore rispetto alla riduzione della neoformazione ossea. Al contrario in vitro, alfacalcidolo e eldecalcitolo stimolano il riassorbimento osseo, ma non sembrano avere nessun effetto sulla neoformazione ossea. Quindi, c'è una grande differenza tra gli effetti in vivo ed in vitro dei metaboliti della vitamina D sul riassorbimento osseo. Questo potrebbe essere spiegato dal fatto che i composti di vitamina D determinano una riduzione del numero degli precursori degli osteoclasti negli studi in vivo, inoltre in vivo abbiamo anche una riduzione dell'espressione del RANKL negli osteoblasti, ed infine anche la differenza di concentrazione dei composti della Vitamina D usati nei diversi studi in vivo ed in vitro.

Sebbene gli osteoclasti originano dalle cellule della linea del sistema del monocita - macrofago, i precursori degli osteoclasti non sono ben caratterizzati in vivo. Abbiamo rilevato un arresto del ciclo cellulare della linea dei "precursori quiescenti degli osteoclasti" (QOPs) come linea dei precursori degli osteoclasti in vivo. I precursori quiescenti degli osteoclasti sopravvivono per alcune settimane e si differenziano in osteoclasti in risposta alla M-CSF e al RANKL senza proliferazione cellulare. I precursori quiescenti degli osteoclasti sono stati osservati come cellule RANKL positive lungo la superficie ossea in prossimità degli osteoclasti nel topo knockout ed anche in prossimità delle cellule del midollo osseo e del sangue periferico. Sulla base di queste osservazioni, è stato ipotizzato che la linea cellulare che produce i "precursori quiescenti degli osteoclasti" si trova sia sul midollo osseo che in circolo nel sangue periferico. Pertanto è probabile che la somministrazione di eldecalcitriolo potrebbe ridurre il numero di precursori quiescenti degli osteoclasti.

La somministrazione giornaliera per due e quattro settimane di eldecalcitriolo in topi determina un incremento della densità minerale ossea a livello della diafisi femorale senza causare una ipercalcemia. Lo studio sia del tessuto osseo che dei markers sierici rivela che l'eldecalcitriolo inibisce il riassorbimento e la neoformazione ossea indicando che l'aumento della BMD è dovuto soprattutto alla soppressione

del riassorbimento osseo. (dovuta ad una riduzione del riassorbimento degli osteoclasti nelle trabecole). La somministrazione di eldecalcitriolo interessa sia il numero delle cellule che hanno il RANK, sia il numero degli osteoclasti formati dai precursori quiescenti degli osteoclasti provenienti dalle colture ex vivo. Questi risultati non supportano la possibilità che la somministrazione giornaliera di eldecalcitriolo non determina la mancanza dei progenitori degli osteoclasti in vivo.

La seconda possibilità è se la somministrazione quotidiana di eldecalcitriolo determina una soppressione dell'espressione di RANKL negli osteoblasti. Esperimenti sempre sui topi hanno mostrato che la somministrazione quotidiana di eldecalcitriolo preferenzialmente determina una soppressione dell'espressione del RANKL nelle cellule della linea degli osteoblasti a livello delle trabecole ossee. Non è chiaro in che modo avviene, due sono i meccanismi possibili: un potenziale meccanismo è rappresentato dal fatto che la somministrazione di eldecalcitriolo inibisce la proliferazione di cellule che esprimono il recettore RANKL. Un altro meccanismo è che l'eldecalcitriolo riduce in modo molto elevato l'espressione di RANKL nelle cellule che esprimono il RANKL ad un basso livello. La terza possibilità è il differente dosaggio dei composti di vitamina D somministrati negli esperimenti in vivo e in vitro. Infatti dosi fisiologiche di  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  stimolano il riassorbimento osseo a livello intestinale ed inibiscono la secrezione di PTH, ma non stimolano il riassorbimento osseo. Solo dosi farmacologiche o tossiche di  $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  induce riassorbimento osseo degli osteoclasti.

In conclusione, la somministrazione giornaliera in vivo degli analoghi della Vitamina D3 inibisce la differenziazione degli osteoclasti mediante la soppressione dell'espressione del RANKL sugli osteoblasti. L'eldecalcidolo risulta essere più efficace rispetto all'alfacalcidolo e inibisce il riassorbimento osseo in vivo. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che l'alta affinità dell'eldecalcitriolo per la DBP allunga la sua emivita nel plasma.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29: 726-76.
2. Holick MF (2006) Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action and clinical application. In: Favus MJ (ed) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 6th ed, American Society for Bone and Mineral Research, Washington, pp 129-137

3. Suda T, Takahashi F, Takahashi N, Bone effects of vitamin D - Discrepancies between in vivo and in vitro studies. Arch Biochem Biophys. 2012 Jul 1;523(1):22-9.

## Antiriassorbitivi: effetti della sospensione o del trattamento a lungo termine sul rischio di frattura

Fabio Vescini, Franco Grimaldi

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

---

**Riassunto.** I bisfosfonati sono i farmaci più utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi, per la loro, provata, efficacia nel ridurre il rischio di fratture vertebrali, non-vertebrali e femorali. Vista l'enorme quantità di prescrizioni effettuate, sono stati riportati alcuni effetti collaterali probabilmente correlati alla terapia con bisfosfonati: le fratture sub-trocanteriche atipiche del femore, l'osteonecrosi dei mascellari ed il cancro dell'esofago. I bisfosfonati vengono incorporati nell'osso e continuano ad esercitare i propri effetti anche dopo la sospensione del trattamento; per questo motivo si è fatta strada l'ipotesi che una "vacanza terapeutica" dalla terapia possa ridurre il rischio di effetti collaterali, mantenendo inalterata l'efficacia anti-fratturativa. In base ai dati disponibili in letteratura solo i pazienti a basso rischio di frattura sono candidabili ad una sospensione del trattamento con bisfosfonati, mentre per quelli con osteoporosi densitometrica, ovvero con anamnesi positiva per fratture del femore o delle vertebre, i rischi di una sospensione della terapia sembrano eccedere i benefici.

Parole chiave: bisfosfonati, terapia a lungo termine, fratture atipiche, osteonecrosi dei mascellari, fratture osteoporotiche

**Abstract.** Bisphosphonates are the most widely used drugs in the treatment of osteoporosis, for their proven effectiveness in reducing the risk of vertebral, non-vertebral and hip fractures. The large amount of prescriptions have revealed some side effects, probably related to treatment with bisphosphonates: the sub-trochanteric atypical femoral fractures, osteonecrosis of the jaw, and cancer of the esophagus. Bisphosphonates are incorporated into the bone and continue to exert their effect even after the withdrawal of treatment. Therefore the hypothesis that a "therapeutic vacation" from therapy may reduce the risk of side effects while maintaining the effectiveness was formulated. Based on the data available in the literature only patients at low risk of fracture are candidates to a suspension of bisphosphonate treatment, while for those with densitometric osteoporosis, or with a history of hip or vertebral fractures, the risks associated to a suspension of the therapy appear to exceed the benefits.

Keywords: Bisphosphonates, long-term therapy, atypical fractures, osteonecrosis of the jaw, osteoporotic fractures

---

L'osteoporosi è una malattia sistemica caratterizzata da una riduzione della resistenza ossea e dal conseguente aumento del rischio di frattura. In America questa patologia colpisce circa 10 milioni di persone e almeno altri 34 milioni di soggetti sono a rischio di sviluppare l'osteoporosi. L'osteoporosi, che una volta veniva considerata un'inevitabile conseguenza del processo di invecchiamento, è oggi facilmente diagnosticabile e, soprattutto, curabile. I farmaci più utilizzati per la cura dell'osteoporosi, sono senza dubbio i bisfosfonati (BPs); si calcola che dal 2005 al 2009 siano state eseguite, negli Stati Uniti, più di 150 milioni di prescrizioni<sup>1</sup>. I BPs, inibendo l'attività degli osteoclasti, sono in grado di ridurre

considerevolmente il rischio di frattura nei pazienti con osteoporosi<sup>2,3</sup>. La maggior parte dei dati sull'efficacia e sulla sicurezza dei BPs deriva da trials randomizzati, controllati contro placebo, condotti su un numero molto grande di donne in menopausa: circa 50.000 pazienti, arruolate nei diversi studi. Quasi tutti questi lavori hanno avuto una durata di 3 anni, ma, in alcuni casi, essi sono stati estesi fino a periodi di 10 anni. Comunque in nessun caso il confronto verso il braccio placebo ha superato i 5 anni di durata<sup>4</sup>. I bisfosfonati sono unici nel loro genere perché, al contrario degli altri farmaci, che esplicano un'azione più o meno prolungata nel tempo e, poi, cessano la propria azione, essi si legano in maniera stabile e duratura

all'idrossiapatite ossea, con un'affinità che è progressivamente più elevata a partire dal clodronato, passando al risedronato, all'ibandronato, all'alendronato e arrivando allo zoledronato<sup>[2]</sup>. Durante il processo di riassorbimento osteoclastico alcune molecole di bisfosfonato vengono mobilizzate dal sito osseo nel quale erano depositate e, una volta rese solubili, tendono a legarsi nuovamente all'osso in base alla propria specifica affinità per l'idrossiapatite: i BPs ad elevata affinità vengono legati più velocemente ed in misura maggiore, rispetto a quelli a bassa affinità. Appare evidente che questi particolari aspetti farmacocinetici rappresentano un vantaggio, in quanto sono associati ad un persistente effetto anti-riassorbitivo e, forse, anti-fratturativo, ma al tempo stesso destano dubbi perché non è facile ottenere una definitiva "clearance" ossea dei BPs<sup>[4]</sup>. L'alendronato, il risedronato e lo zoledronato si sono dimostrati efficaci nel ridurre il rischio di fratture vertebrali, non-vertebrali e del femore<sup>3</sup>, mentre l'effetto dell'ibandronato è stato dimostrato solo a livello delle fratture vertebrali<sup>[5]</sup> (Tab.1).

Queste differenze, tuttavia, sono legate più alle diverse caratteristiche dei pazienti arruolati negli studi, piuttosto che alle singole proprietà dei farmaci impiegati; in altri termini la maggiore efficacia anti-fratturativa si riscontra

nei pazienti con maggiore rischio basale di frattura<sup>[4]</sup>. Indipendentemente dalla riduzione del rischio relativo (RR), non vi è dubbio che tutti i BPs abbiano alle spalle robuste evidenze scientifiche che ne dimostrano l'efficacia anti-fratturativa e che derivano da studi randomizzati e controllati, della durata di 3-5 anni. Al contrario esistono pareri molto contrastanti riguardo alle terapie con BPs che eccedono i 3-5 anni di trattamento, perché i dati post-marketing hanno messo in evidenza alcune problematiche potenzialmente connesse all'uso prolungato di questi farmaci: le fratture subtrocanteriche atipiche del femore, l'osteonecrosi dei mascellari ed il cancro dell'esofago. In base alla rivalutazione degli studi disponibili, la Food and Drug Administration (FDA) ha raccomandato un aggiornamento delle schede tecniche dei farmaci, ma, vista l'estrema rarità di questi effetti collaterali, non è stato ritenuto necessario emanare restrizioni regolatorie sulla durata della terapia con BPs<sup>[6]</sup>. Un recente lavoro, pubblicato sul New England Journal of Medicine<sup>[1]</sup>, ha rivisto i dati forniti dalla FDA, relativamente agli studi di estensione di 3 trials registrativi, rispettivamente condotti con alendronato (FLEX), risedronato (HORIZON-PFT) e zoledronato (VERT-MN), in cui la durata media del trattamento variava da 6 a 10 anni (Tab.2).

Tab.1 Effetto antifratturativo dei diversi bisfosfonati utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi

FARMACO	Studio	Autori	Anno	Rivista	Durata	Riduzione del rischio relativo		
						Fx verteb.	Fx nonverteb.	Fx femore
Alendronato	(FIT I)	Black DM et al.	1996	Lancet	3 anni	47,1%	18.9%	50.8%
Alendronato	(FIT II)	Cummings SR et al.	1998	JAMA	3 anni	44.3%	11.1%	20.7%
Risedronato	(VERT NA)	Harris ST et al.	1999	JAMA	3 anni	30.7%	38.1%	19.7%
Risedronato	(VERT MN)	Reginster J et al.	2000	Osteoporos Int.	3 anni	37.6%	31.9%	18.2%
Risedronato	(HIP)	McClung MR	2001	N Engl J Med.	3 anni	NA	16.1%	28.2%
Zoledronato	(HORIZON PFT)	Black DM et al.	2007	N Engl J Med.	3 anni	70.0%	25.2%	44.0%
Zoledronato	(HORIZON RFT)	Lyles KW et al.	2007	N Engl J Med.	3 anni	NA	29.0%	42.9%
Ibandronato	(BONE)	Chesnut CH III et al.	2004	JBMR	3 anni	62%	-11%	NA
Alendronato	(Men)	Orwoll E et al.	2000	N Engl J Med.	2 anni	62%	NA	NA
Risedronato	(GIO)	Wallach S et al.	2000	Calcif Tissue Int.	1 anni	70%	NA	NA

Tab.2 Efficacia anti-fratturativa a lungo termine dimostrata da 3 bisfosfonati negli studi registrativi e in quelli di estensione

Fase dello studio	Durata (anni)	Alendronato		Durata (anni)	Risedronato		Durata (anni)	Zoledronato	
		% fratture (1099 pz.)			% fratture (164 pz.)			% fratture (1233 pz.)	
Registrativo	0-4	PBO 21	ALN 10.6	0-3	PBO 32.1	RIS 20.5	0-3	PBO 20.0	ZLN 9.8
Estensione	5-10	ALN/PBO 16,9	ALN/ALN 17,7	4-5	PBO 32,1	RIS/RIS 19,3	4-6	ZLN/PBO 12,0	ZLN/ZLN 8,6
Estensione				6-7		13,3			

ALN = ALENDRONATO; RIS = RISEDRONATO; ZLN = ZOLEDRONATO modificato da: Whitaker M et al. New Engl J Med. 2012;366(22):2048-51

Mentre nei trials registrativi l'endpoint primario era rappresentato dalle fratture vertebrali incidenti, negli studi di estensione esso era costituito dalle variazioni delle densità minerale ossea (BMD), con le fratture, sia vertebrali, sia non-vertebrali, quale endpoint secondario.

In tutti e tre gli studi l'incremento della BMD risultava simile per i primi 5 anni di trattamento. Durante il periodo di estensione, la BMD lombare dei pazienti, che continuavano il bisfosfonato, aumentava progressivamente, mentre quella misurata a livello del collo del femore mostrava un plateau. Nei pazienti trattati con placebo la BMD del collo del femore mostrava una riduzione per i primi 2 anni e poi si stabilizzava, mentre la BMD lombare continuava ad aumentare, nonostante la sospensione del farmaco.

Per quanto riguarda le fratture, globalmente considerate, non venivano rilevate sostanziali differenze fra i pazienti trattati con BPs e quelli che assumevano il placebo. Va però ricordato che, mentre gli studi registrativi avevano arruolato da 3000 a 7500 pazienti, garantendo perciò un'adeguata potenza statistica per rilevare le fratture incidenti, gli studi di estensione potevano contare su un numero di soggetti che variava dai 164 del VERT-MN ai 1233 dello HORIZON-PFT. L'esiguità del campione, unitamente a bias di selezione e randomizzazione, potrebbe essere alla base del risultato deludente. Infine la commissione scientifica della FDA aveva contato cumulativamente le fratture, mentre le analisi originali dei singoli studi consideravano separatamente le fratture vertebrali e le non-vertebrali, in quanto esse presentano una differente patogenesi ed una diversa risposta al trattamento farmacologico.

Per questo motivo Black et al. hanno rianalizzato i dati dello studio FLEX e dello HORIZON-PFT, con una metodologia differente da quella che avevano impiegato negli studi originali, dimostrando, in entrambi i lavori, una diminuzione delle fratture vertebrali durante il prolungamento della terapia con alendronato e zoledronato<sup>[7]</sup>. Più precisamente, il FLEX evidenziava una riduzione significativa delle fratture vertebrali cliniche nei trattati con alendronato rispetto al gruppo placebo (RR 0,45; [95% CI, 0,24-0,85]), e l'HORIZON mostrava un'incidenza significativamente più bassa delle fratture vertebrali morfometriche (radiologicamente dimostrate) nei pazienti che continuavano lo zoledronato rispetto a quelli che passavano al placebo (RR 0,51; [95% CI, 0,26-0,95]). In accordo ai dati della FDA, nessuno dei due trials mostrava alcun beneficio

derivante dall'estensione del trattamento con BPs per quel che riguarda le fratture non-vertebrali.

L'analisi dei sottogruppi identificava 2 categorie di pazienti a più alto rischio di frattura: quelli che, al termine dello studio registrativo, mostravano un T-score del collo femorale < -2,5 ovvero quelli che, pur mostrando un miglioramento della BMD (comunque con un T-score non superiore a -2), avevano già una frattura vertebrale al basale. L'HORIZON confermava inoltre che una bassa BMD, al termine dei primi 3 anni di trattamento con zoledronato, era il fattore di rischio principale per nuove fratture vertebrali.

Va infine ribadito che l'endpoint primario degli studi di estensione era il mantenimento, nel tempo, della BMD e che esso è stato dimostrato solo per alendronato e zoledronato; al contrario alcuni studi osservazionali mettono in evidenza un calo significativo della BMD alla sospensione del risedronato e per l'ibandronato non esistono studi di estensione.

## CONCLUSIONI

Nel trattamento delle patologie croniche non viene, generalmente, presa in considerazione una sospensione temporanea del trattamento, in quanto la maggior parte dei farmaci cessa rapidamente il proprio effetto in seguito all'interruzione della somministrazione.

L'elevata persistenza dei BPs nell'osso li rende, al contrario, estremamente differenti dagli altri farmaci, per la possibilità che essi esercitino i propri effetti, sia positivi (riduzione del rischio di frattura), sia negativi (possibili effetti collaterali), anche dopo la sospensione del trattamento. Da questo ragionamento è nato il concetto di "vacanza terapeutica", con il quale si intende la sospensione del farmaco per un periodo prestabilito, durante il quale, in virtù della progressiva rimozione del bisfosfonato dall'osso, l'effetto antifratturativo potrebbe persistere, mentre il rischio di effetti collaterali dovrebbe diminuire<sup>[8]</sup>. In realtà i dati più sopra riportati sembrerebbero evidenziare un incremento delle fratture con la sospensione della terapia, almeno per l'alendronato e lo zoledronato, in modo particolare nei soggetti ad alto rischio, mentre, per quanto riguarda la riduzione degli effetti collaterali gravi mancano, a tutt'oggi, studi randomizzati che ne abbiano valutato l'incidenza nei pazienti che continuano la terapia con BPs, rispetto a quelli che iniziano la "vacanza terapeutica". Gli unici dati disponibili vengono da un studio svedese nel quale viene evidenziata una modesta riduzione

del rischio di fratture atipiche del femore nei pazienti che interrompono la terapia con BPs orali, rispetto a quelli che protraggono il trattamento<sup>[9]</sup>. Riassumendo, in base alle evidenze disponibili, non sembra che sia ancora possibile dimostrare la reale efficacia della “vacanza terapeutica”. La letteratura è concorde nel suggerire un atteggiamento che potrebbe essere definito di “buon senso”; al

termine del primo periodo di trattamento, corrispondente a quello degli studi registrativi dei BPs, la necessità di continuare la terapia deve essere rivalutata in ogni singolo paziente in funzione dei benefici e dei rischi potenziali, ponendo particolare attenzione alla rivalutazione del rischio residuo di frattura (Tab.3).

I dati disponibili suggeriscono che una

Tab.3 Raccomandazioni per l'esecuzione di una corretta “vacanza terapeutica” dai bisfosfonati

Richio di frattura	Raccomandazione	Commento
Rischio alto: pz. con T-score del femore ancora $\leq - 2,5$ pz. con pregresse fratture femorali o vertebrali pz. In terapia con steroidi	La “vacanza terapeutica” non è giustificata	Rivalutare periodicamente la necessità del trattamento con bisfosfonati
Rischio moderato: pz. con T-score del femore ancora $> - 2,5$ , in assenza di anamnesi positiva per fratture femorali o vertebrali	Considerare l'opportunità di una “vacanza terapeutica” dopo 3-5 anni di terapia con alendronato, risedronato o zoledronato Mancanza di dati per le terapie con ibandronato	I pz. non dovrebbero essere obbligati a sospendere il trattamento, ma optare per questa decisione dopo una valutazione del rapporto rischi/benefici effettuato con il medico
Rischio basso: Tutti i pz. cui erano stati prescritti bisfosfonati, senza una indicazione terapeutica stringente	Interrompere la terapia	Ricominciare la terapia se i pz. peggiorano fino a presentare i criteri per il trattamento con bisfosfonati

modificato da: McClung M, et al. Am J Med. 2013;126(1):13-20

sospensione della terapia con BPs possa essere considerata sicura, in termini di mantenimento dell'efficacia anti-fratturativa, ma mancano evidenze sulla durata della “vacanza” terapeutica, per quel che riguarda il mantenimento dei benefici ottenuti con i BPs<sup>[6]</sup>. Inoltre non sono ancora disponibili studi che dimostrino l'utilità degli indicatori surrogati (es. markers di turnover osseo e/o misurazioni ripetute della BMD) nell'individuazione dei pazienti che possano trarre beneficio dalla continuazione della terapia, ovvero dalla sua sospensione<sup>[1]</sup>. In accordo alle recenti linee guida della Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS) appare raccomandabile una sospensione del trattamento di 12-24 mesi nei pazienti in terapia con bisfosfonati da più di 5 anni, purché a basso rischio di frattura, mentre è consigliabile proseguire la terapia fino a 10 anni (durata massima del trattamento sino ad ora indagata) in pazienti ad elevato rischio di frattura<sup>[10]</sup>.

## BIBIOGRAFIA

- Whitaker M, Guo J, Kehoe T, Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis--where do we go from here? N Engl J Med. 2012;366(22):2048-51.
- 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;19:733-759.
- MacLean C, Newberry S, Maglione M, et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. Ann Intern Med. 2008;148:197-213.
- McClung M, Harris ST, Miller PD, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. Am J Med. 2013;126(1):13-20.
- Chesnut CH III, Skag A, Christiansen C, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res. 2004;19:1241-1249.
- Food and Drug Administration. Background document for meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. September 9, 2011 (<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/UCM270958.pdf>)
- Black DM, Bauer DC, Schwartz AV, Cummings SR, Rosen CJ. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis--for whom and for how long? N Engl J Med. 2012;366(22):2051-3.
- Bonnick SL. Going on a drug holiday? J Clin Densitom. 2011;14:377-383.
- Schilcher J, Michaelsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. N Engl J Med. 2011;364:1728-1737.
- Siommms: linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi ([http://www2.dynamiccommunications.it/pdf/linee\\_guida\\_diagnosi\\_prevenzione\\_terapia\\_osteoporosi\\_2012.pdf](http://www2.dynamiccommunications.it/pdf/linee_guida_diagnosi_prevenzione_terapia_osteoporosi_2012.pdf))



## Teriparatide e rischio di fratture non vertebrali

Angela Buffa<sup>2</sup>, Cristiano Maria Francucci<sup>3</sup>, Elisabetta Rizzoli<sup>2</sup>, Renata Caudarella<sup>1</sup>

<sup>1</sup>GVM Care and Research - Villalba Hospital Bologna; <sup>2</sup>Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche DIMEC Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna; <sup>3</sup>Gruppo Villa Maria Care & Research - San Pier Damiano Hospital - Faenza (Ravenna) - UOC di Medicina Riabilitativa INRCA POR Ancona

---

**Riassunto.** L'osteoporosi è una malattia dello scheletro caratterizzata da perdita di massa ossea, alterazioni della microarchitettura del tessuto osseo con conseguente riduzione della sua resistenza ed aumento del rischio di fratture. Le fratture non vertebrali sono le più comuni (fino al 75%). Obiettivo della terapia è la prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali, mediante l'inibizione del processo di rimodellamento (Farmaci antiriassorbitivi) e/o la stimolazione della formazione di tessuto osseo (Farmaci anabolici). I bisfosfonati sono i farmaci antiriassorbitivi più utilizzati nel trattamento dei pazienti con osteoporosi e provocano, oltre all'aumento della densità minerale ossea (BMD), una riduzione del rischio di fratture vertebrali e non vertebrali (20-50% rispetto al placebo). I farmaci anabolici, impiegati nei pazienti con osteoporosi severa, mostrano una maggior efficacia nella prevenzione delle fratture non vertebrali. Attualmente sono disponibili due forme iniettabili di paratormone ricombinante umano; il più usato è il frammento 1-34 o teriparatide (TPD) che riduce l'incidenza di nuove fratture non vertebrali del 53% rispetto al placebo, e aumenta la BMD a livello del collo (3,5%) e del femore in toto (2,5%). La riduzione del rischio di frattura nell'osso corticale è riconducibile al meccanismo di azione anabolico della TPD con stimolazione del turnover e della neo-apposizione ossea.

Parole chiave: osteoporosi, fratture vertebrali e non vertebrali, farmaci anabolici

**Summary.** Osteoporosis is a systemic disease characterized by bone mass loss and microarchitectural alterations inducing fractures in typical seats. Most common are non vertebral fractures (till 75%). The endpoint of therapy is the prevention of vertebral (VF) and non vertebral fractures (NVF), that can be achieved by inhibition of remodeling process or stimulation of new bone formation (with antiresorptive or anabolic agents respectively). Bisphosphonates are the antiresorptive agents most used in osteoporotic patients, rising a significant gain of bone mineral density (BMD) and a reduction of VF and NVF risk (near 20-50% versus placebo). Anabolic agents are used in patients with severe forms of osteoporosis and have shown a greatest efficacy in preventing NVF than antiresorptive drugs. Actually, two forms of injectable human recombinant parathormone (hrPTH) are the anabolic agents used. Most common is teriparatide (TPD) that demonstrated to lower the incidence of new NVF of 53% versus placebo, and to increase BMD at total femur and femoral neck BMD of 2,5% and 3,5% respectively. Reduction of fracture risk at cortical bone level is due to the anabolic mechanism of action of TPD reached by means of bone turnover stimulation and new bone apposition.

Keywords: osteoporosis, vertebral and non vertebral fractures, anabolic agents

---

L'osteoporosi è una malattia sistemica scheletrica caratterizzata da perdita di massa ossea, alterazione della microarchitettura del tessuto osseo, riduzione della resistenza ed aumentato rischio di frattura<sup>[1]</sup>. Le femmine avrebbero, dopo i 50 anni di età, un rischio di frattura pari al 50% e i maschi del 25%<sup>[2]</sup>. Sebbene le fratture vertebrali (FV) siano le più comuni, secondo Burge et al.<sup>[3]</sup> le fratture non vertebrali (NVF) rappresenterebbero negli USA il 73% di tutte le fratture. Per il progressivo aumento della aspettativa di vita, l'osteoporosi rappresenta una patologia critica sia da un

punto di vista sanitario, sia da un punto di vista socio-economico; si evince quindi l'importanza di una diagnosi precoce e di terapie specifiche in grado di curare e/o prevenire gli eventi fratturativi.

Attualmente sono disponibili farmaci antiriassorbitivi (Bisfosfonati, Denosumab, Estrogeni, SERMs), farmaci anabolici (Teriparatide, PTH) e infine il Ranelato di stronzio che agisce con entrambi i meccanismi (Dual-acting). I Bisfosfonati sono i farmaci più usati nel trattamento dei pazienti con osteoporosi, provocando un significativo

aumento nella densità minerale ossea (BMD) e riducendo il rischio delle FV e NVF di circa il 20%-50% rispetto al placebo nelle donne con osteoporosi postmenopausale<sup>[4,5]</sup>.

I farmaci anabolici inducono la formazione di nuovo tessuto osseo mediante un aumento dei processi di modellamento e rimodellamento osseo<sup>[6]</sup>; la loro attività è documentata dall'aumento della concentrazione dei markers dell'osteof ormazione (fosfatasi alcalina ossea, propeptide aminoterminale del procollagene di tipo 1) e/o dalla valutazione nelle biopsie ossee dei parametri istomorfometrici (MAR = mineral apposition rate; BFR = bone formation rate). Il paratormone umano (PTH) è un ormone peptidico di 84 aminoacidi che svolge un ruolo chiave nel mantenere l'omeostasi del calcio. Infatti, in presenza di una riduzione della calcemia, il PTH la riporta alla norma aumentando l'assorbimento intestinale e il riassorbimento renale di calcio, e stimolando la liberazione dall'osso mediata dagli osteoclasti e dagli osteociti. Il PTH si lega al suo recettore specifico, associato alla classe delle proteine G II, presente sulla superficie delle cellule bersaglio, con conseguente attivazione dell'adenilciclasi e della fosfolipasi, che provocano un aumento della concentrazione intracellulare dell'AMP ciclico e del calcio. Di recente è stato segnalato, che il legame del PTH al suo recettore, attiva la via canonica di Wnt. Infine il PTH aumenta il reclutamento dai precursori mesenchimali delle cellule della linea osteoblastica, promuove la maturazione degli osteoblasti e ne inibisce l'apoptosi, aumentandone conseguentemente il numero e l'attività<sup>[7]</sup>. Solo gli osteoblasti esprimevano il recettore specifico per il PTH, e rispondevano all'ormone non solo con un aumento della proliferazione e differenziazione degli osteoblasti, ma anche della secrezione di RANKL. Il RANKL si lega al recettore RANK presente sui precursori e sugli osteoclasti maturi, stimolando l'osteoclastogenesi e il riassorbimento osseo. L'ipotesi è quindi che il meccanismo di azione sia inizialmente un aumento della formazione ossea e solo secondariamente un incremento del riassorbimento osseo, tramite l'interazione tra osteoblasti e osteoclasti. Studi sperimentali negli animali, hanno dimostrato, che un'esposizione intermittente al paratormone ricombinante umano (rhPTH), contrariamente a quanto si osserva nella esposizione prolungata, permette di dissociare la risposta ossea positiva anabolica da quella negativa catabolica, portando allo sviluppo e all'impiego nella

pratica clinica delle forme iniettabili di rhPTH. Nei trials clinici sono stati utilizzati due tipi di PTH ricombinante umano: rhPTH (1-34) (Teriparatide-TPD) e la forma intatta di 84 aminoacidi " rhPTH (1-84)"<sup>[6]</sup>.

La terapia con rhPTH è più efficace nel ridurre il rischio di frattura a livello vertebrale rispetto alle sedi non vertebrali; infatti, l'effetto è meno positivo a livello dell'osso corticale rispetto a quello trabecolare<sup>[7]</sup>. Questo spiega il mancato aumento della BMD o addirittura la sua riduzione a livello del terzo distale dell'avambraccio ed è verosimilmente la conseguenza dell'aumento della porosità corticale, secondaria all'aumento del rimodellamento endocorticale<sup>[7,8]</sup>. Viceversa, aumenta la formazione lungo il periostio (superficie legata primariamente al modellamento osseo), contribuendo al miglioramento della struttura architettonica trabecolare e corticale<sup>[7]</sup>. I dati precedenti indicano che TPD oltre ad aumentare la formazione di osso mediante l'azione sul processo di rimodellamento, aumenta l'osteof ormazione influenzando anche sul processo di modellamento<sup>[7]</sup>. La TPD provoca, sia nelle donne sia nei maschi osteoporotici un aumento della massa ossea a livello del rachide lombare maggiore rispetto ai farmaci antiassorbitivi e riduce marcatamente l'incidenza di nuove FV e NVF. Analoghi risultati sono stati osservati negli uomini osteoporotici trattati con TPD<sup>[6]</sup>. In sei trials clinici sono stati valutati gli effetti della somministrazione di TPD in gruppi di donne con osteoporosi postmenopausale e i risultati sono stati confrontati con quelli di soggetti trattati con placebo<sup>[6]</sup>. Si osservava un aumento significativo della BMD a livello del rachide lombare (9,7% -10,3%) e del collo del femore (2,8%-3,9%), ma uno scarso effetto sulla BMD del radio distale. Nel trial clinico fondamentale di Neer et al.<sup>[8]</sup>, la terapia con TPD, alla dose di 20 µg/die, riduceva il rischio di VF del 65%, e delle NVF del 35%. La riduzione del rischio era ancora maggiore (53%), quando venivano considerate separatamente le NVF da fragilità. Krege e Wan<sup>[9]</sup> hanno riesaminato il rapporto tra TPD e NVF in donne con osteoporosi postmenopausale, utilizzando la casistica del Fracture Prevention Trial e classificando le NVF come fratture traumatiche o da fragilità. In questo trial, le NVF considerate comprendevano: radio distale, polso, omero, costole, clavicole, femore, caviglia, tratto distale del piede, pelvi o altre non specificate. In questa post hoc analisi, gli autori hanno utilizzato una serie di set di NVF, usati in altri trials clinici, che

prendeavano in considerazione siti di frattura diversi: 1) Nonvert-6 (femore, polso, pelvi, caviglia, omero, clavicola. 2) FDA nonvertebral (femore, polso, caviglia, omero. 3) Major nonvertebral (femore, polso, pelvi, omero, costole). Indipendentemente dal set usato, la percentuale di fratture e la riduzione del rischio relativo di frattura era maggiore nei soggetti trattati con TPD rispetto a quelli che assumevano il placebo; inoltre, la riduzione risultava più significativa quando venivano considerate le sole fratture da fragilità. In conclusione, la riduzione maggiore del rischio relativo, si osservava nelle fratture da fragilità, mentre la TPD non sembrava influire sulle fratture traumatiche. Una serie di studi hanno fornito indicazioni relative alla correlazione tra terapia con TPD e riduzione delle NFV. Gli effetti del farmaco sulla istologia ossea, sono stati valutati su biopsie di 18 donne in menopausa trattate con TPD e supplementi di calcio e vitamina D. L'osso neoformato e il processo di mineralizzazione risultavano nella norma. Il volume osseo trabecolare e la connettività mostravano un aumento significativo, come pure lo spessore corticale. Queste modificazioni dell'osso corticale e trabecolare sono in accordo con il miglioramento della resistenza ossea e con la riduzione delle NFV. Al fine di comprendere meglio la dinamica dell'azione della TPD sull'osso corticale, sono stati effettuati studi con tecniche quali la tomografia computerizzata quantitativa ad alta risoluzione periferica, che ha mostrato i cambiamenti della microarchitettura ossea e la resistenza del radio distale e della tibia durante i 18 mesi di terapia con TPD. E' stata rilevata una riduzione della BMD corticale, un aumento della porosità ed un assottigliamento trabecolare. Nonostante questi cambiamenti, la resistenza ossea in questi distretti non era cambiata in modo significativo rispetto al basale, suggerendo che la terapia con TPD mantenga la resistenza ossea a livello del radio distale e della tibia<sup>[10]</sup>. La stessa osservazione è stata fatta nello studio EUROFORS<sup>[11]</sup> a livello femorale dopo 24 mesi di terapia; infatti, si è osservato un aumento della BMD sia del femore in toto che del collo femorale rispetto al valore basale, dopo una transitoria diminuzione della stessa, nei pazienti che erano stati precedentemente trattati con antirassorbitivi. Nello stesso studio<sup>[11]</sup>, la valutazione, a livello femorale, di alcuni parametri meccanici di resistenza ossea quali il buckling ratio e il section modulus (Z) ha mostrato un loro aumento dopo 24 mesi di terapia con TPD; le riduzioni temporanee della

aBMD e vBMD rilevate durante i primi 6 mesi di trattamento con TPD, non hanno compromesso la resistenza alla flessione e al carico del femore. Secondo gli autori la riduzione della BMD può essere spiegata da una redistribuzione del minerale tra le aree più resistenti e più deboli del collo femorale, in seguito alla riattivazione del turnover osseo. E' stato infatti, dimostrato un aumento dell'area corticale del 4.4% dopo 24 mesi di terapia rispetto al basale, conseguente a una neoapposizione endostale<sup>[12]</sup>. In conclusione il trattamento con TPD 20 µcg sc/die per 18 mesi ha dimostrato ridurre l'incidenza di nuove NFV del 53% rispetto al placebo<sup>[8]</sup>. Il trattamento per 24 mesi ha dimostrato di aumentare la BMD rispetto al basale del 2.5% del femore in toto e del 3.5% del collo femorale.<sup>[13]</sup> L'azione attraverso cui si esplica la riduzione del rischio di frattura sull'osso corticale è riconducibile al meccanismo d'azione anabolico del TPD con stimolazione del turnover e la neoapposizione ossea.

1. BIBLIOGRAFIA World Health Organization. Prevention and management of osteoporosis. World Health Organ Tech Rep Ser 2003; 921: 1-164
2. Harvey N, Dennison E, Cooper C. Osteoporosis: impact on health and economics. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 99-105.
3. Burge R, Dawson-Hughes H, Solomon DH et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States *J Bone Miner Res* 2007; 22: 465-475.
4. Das S, Crockett JC. Osteoporosis -a current view of pharmacological prevention and treatment. *Drug Design, Development and Therapy*. 2013; 7: 435-448
5. Lewiecki E.M. Current and Emerging Pharmacologic Therapies for the management of Postmenopausal Osteoporosis. *J Women'Health* 2009; 18: 1615-1626
6. Cranney A, Papaioannou A, Zytaruk N, et al. for the Clinical Guidelines Committee of Osteoporosis Canada. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review. *CMAJ* 2006;175(1):52-9
7. Baron R and Hesse E. Update on Bone Anabolic in osteoporosis Treatment; Rationale, Current status, and Perspectives. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 311-325. B-9
8. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 1434-1441
9. Krege JH, Wan X. Teriparatide and the risk of nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2011; 50; 161-164
10. Macdonald HM et al. Changes in trabecular and cortical bone microarchitecture at peripheral sites associated with 18 months of teriparatide therapy in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2011 Jan;22(1):357-62.
11. Borggrefe J. Quantitative Computed Tomographic Assessment of the Effects of 24-mo of Teriparatide on 3D Femoral Neck Bone Distribution, Geometry, and Bone Strength Results from the EUROFORS Study *J BMR* (2010); 25(3):472-481

12. Poole KES, Treece GM, Ridgway GR. et al. Targeted Regeneration of Bone in the Osteoporotic Human Femur. PLoS ONE [www.plosone.org](http://www.plosone.org) 1 January 2011 Volume 6, e16190
13. Eastell R. Sequential Treatment of Severe Postmenopausal Osteoporosis After Teriparatide: Final Results of the Randomized, Controlled European Study of Forsteo (EUROFORS). JBMR Volume 24, Number 4, 2009

## Fracture healing: ruolo dei trattamenti per l'osteoporosi

Luca Pietrogrande, Michael Dziuback, Valentina Fogliata, Lorenzo Marchesi,  
Emanuela Raimondo

Dipartimento di Scienze della Salute Università degli Studi di Milano - AO San Paolo

**Riassunto.** La guarigione delle fratture è un processo molto complesso ed i farmaci per l'osteoporosi interferiscono diversamente con esso a seconda del loro meccanismo d'azione. Abbondanti dati sperimentali mostrano che i farmaci anti-riassorbitivi rallentano il rimodellamento del callo osseo, portando ad un callo più abbondante e meno organizzato, ma meccanicamente competente. I farmaci con azione anabolica stimolano la produzione del tessuto riparativo, portando ad un callo osseo più maturo e meccanicamente più competente. Per quanto riguarda gli effetti nell'uomo i dati sono scarsi, ma dai trials registrativi dei farmaci anti-riassorbitivi emerge che non vi sono interferenze nella guarigione delle fratture. Diversamente quando si parla di pazienti trattati per periodi più lunghi prima della frattura, con un'inibizione del turnover molto profonda, sono descritti ritardi di guarigione, come nel caso delle fratture atipiche di femore. Per gli anabolici diversi case report suggeriscono un loro ruolo positivo nella riparazione delle fratture e nei ritardi di consolidazione, ma vi è solo un trial clinico randomizzato sulle fratture di polso con il teriparatide, che ha confermato l'effetto positivo della molecola nella riparazione delle fratture. In sintesi, il clinico deve tranquillamente usare i farmaci per l'osteoporosi anche in presenza di una frattura appena avvenuta. Quando ve ne sia l'indicazione potrà preferire i farmaci con azione anabolica, che potrebbero portare ad una guarigione migliore.

Parole chiave: osteoporosi, riparazione fratture, callo osseo, bisfosfonati, teriparatide, stronzio ranelato

**Abstract.** Fracture repair is a very complex process and anti-osteoporosis treatments differently interfere with it, in base at their mechanism of action. Abundant experimental data show that anti-resorptive drugs slow the callus remodelling, leading to a larger and less organized callus, but mechanically competent. Anabolic therapies enhance the production of reparative tissues, leading to a more mature and mechanically more competent callus. About their effects in human use few data are available, but from registrative trials of the anti-resorptive drugs it's achieved that there are no interferences with the fracture healing. On the other hand, when considering patients treated for long time before the fracture, where the turnover inhibition is very deep, some cases of delayed union, as in the femur atypical fractures, is reported. There some case reports where a positive role in fracture healing and in delayed union of the anabolic treatments is suggested, but only one clinical randomized trial with teriparatide is available, that confirmed its positive effect on fracture healing. Finally the clinician has to use the treatments for the osteoporosis without any worry when there is a new fracture. If there is the correct indication, anabolic drugs can be preferred, because the fracture healing could be better.

Keywords: osteoporosis, fracture healing, bone healing, bisphosphonates, teriparatide, strontium ranelate

### INTRODUZIONE

Il processo di guarigione delle fratture è molto complesso e si snoda attraverso diverse fasi tra di loro anche sovrapposte in zone diverse del focolaio di frattura: fase dell'ematoma, della risposta infiammatoria, fase della risposta periostale e della differenziazione delle cellule staminali, fase della produzione cartilaginea, fase dell'ossificazione encondrale, fase della deposizione di osso immaturo, fase del

riassorbimento cartilagineo, fase dell'ossificazione secondaria, fase del rimodellamento.<sup>[1]</sup> In ognuna di queste fasi possono intervenire sostanze farmacologicamente attive, soprattutto quelle note per avere un'azione diretta sul tessuto osseo, come i farmaci per il trattamento dell'osteoporosi. Gran parte dei dati sull'azione dei farmaci per l'osteoporosi nella guarigione delle fratture provengono da studi su animali, mentre ancora scarsi sono i dati sull'uomo.

## MATERIALI E METODI

Per la presente review si è proceduto con un'ampia raccolta bibliografica sulle banche dati Pubmed, Medline e Web of Science, inserendo le parole chiave "fracture healing", "bone healing", "fracture repair" in associazione al nome delle classi terapeutiche in uso per l'osteoporosi (antirassorbitive, antiosteoprotiche, bisfosfonate, o al nome delle varie molecole in uso per il trattamento dell'osteoporosi (alendronate, risendronate, zolendronate, estrogen, strontium ranelate, teriparatide, parathormone, denosumab...). Tra i lavori ottenuti sono poi stati individuati sia lavori originali, che review su specifici argomenti.

## FARMACI ANTIRASSORBITIVI

### Bisfosfonati

Tra questi farmaci quelli più diffusi nel mondo sono i bisfosfonati, che inibiscono il riassorbimento osseo inducendo l'apoptosi degli osteoclasti e che per tale azione, durante la guarigione delle fratture, inducono un rallentamento della fase di rimodellamento osseo. La consolidazione dei monconi di frattura, infatti, avviene comunque, anche se con un callo osseo più immaturo e di dimensioni maggiori, ma con una competenza meccanica generalmente maggiore.<sup>[2]</sup> Gli studi su modelli animali a riguardo sono molto numerosi, i più remoti riportano confronti con placebo, estrogeni o SERMs,<sup>[3,4]</sup> mentre più recentemente l'azione dei bisfosfonati, in particolare dell'alendronato, sul callo osseo viene presa per confrontare quella di farmaci più recenti (teriparatide, denosumab ad esempio), a testimonianza della costanza di risultati nel senso di callo ipertrofico, ipermineralizzato, con residui cartilaginei, ma meccanicamente competente.<sup>[5,6]</sup>

Un altro aspetto da considerare è se l'azione sul callo osseo possa cambiare a seconda del momento di somministrazione. Alcuni studi sperimentali hanno dimostrato che la somministrazione in bolo dello zolendronato dopo una frattura comporta un accumulo del farmaco nel focolaio di frattura, ragione per cui viene suggerito di aspettare 20-30 gg dalla frattura per somministrarlo per non vanificare la sua azione antifratturativa.<sup>[7]</sup>

Per quanto riguarda gli studi sull'uomo abbiamo le analisi post-hoc dei dati relativi ai pazienti che hanno riportato una frattura nei trial registrativi dei bisfosfonati, che hanno permesso di evidenziare come questi pazienti avessero una migliore aspettativa di vita se trattati col

farmaco rispetto al placebo, senza che si riscontrassero differenze nelle complicazioni nella guarigione.<sup>[8,9]</sup>

Da qualche anno però sono riportati in letteratura alcuni casi in cui si ha un ritardo di consolidazione a seguito di fratture che avvengono in pazienti trattati a lungo con bisfosfonati. Sono le così dette fratture atipiche del femore, cioè fratture trasverse del femore, da stress o da insufficienza, che avvengono per l'accumulo di microlesioni in un osso con un turnover molto inibito ed ipermineralizzato spesso in pazienti trattati per molti anni con bisfosfonati. Fortunatamente si tratta di un fenomeno molto raro, infatti il rischio di avere una frattura atipica tra i pazienti in trattamento con bisfosfonati va da 3,2 a 50 casi per 100,000 persone-anno, e può arrivare fino a 100 casi se i trattamenti sono molto prolungati.<sup>[10]</sup>

Nel 2009, inoltre, è apparso un articolo che ha indagato sul rischio di una mancata consolidazione delle fratture di omero nei pazienti anziani in terapia con bisfosfonati. I casi di pseudoartrosi estratti da una coorte di 19,731 pazienti con frattura di omero sono stati 81 (0,4%), di cui 13 (16%) esposti ai bisfosfonati dopo la frattura, mentre l'esposizione ai bisfosfonati in 810 casi di controllo (10:1) di pazienti fratturati ma senza frattura è stata dell'8,5%, per cui gli autori concludono sostenendo che la terapia con bisfosfonati orali in pazienti anziani con frattura di omero comporta un rischio raddoppiato di pseudoartrosi (OR 2.37, 95% CI 1.13-4.96).<sup>[11]</sup>

Per altro nella ESCEO Consensus Paper del 2012 viene concluso che non vi sono evidenze per un effetto negativo dei bisfosfonati sulla guarigione delle fratture.<sup>[8]</sup>

### Altri inibitori del riassorbimento

Anche il *denosumab*, essendo un potente inibitore del riassorbimento osseo, ha sul callo osseo un comportamento analogo ai bisfosfonati. Si osserva, infatti, un callo osseo più immaturo, cioè con residui cartilaginei più a lungo, ma più grande, anche più che con i bisfosfonati, con una densità minerale maggiore e con una competenza meccanica più elevata.<sup>[6]</sup> Anche per il denosumab i dati clinici dei trial registrativi non indicano interferenze con la consolidazione delle fratture ed anzi i pazienti fratturati trattati hanno miglior qualità di vita e sopravvivenza.<sup>[12]</sup>

Abbiamo comunque la segnalazione di qualche caso di frattura atipica, ma al momento non sono riportati casi di pseudoartrosi conseguenti ad un trattamento con denosumab.<sup>[13]</sup>

Tra gli inibitori del riassorbimento c'è molta attesa per gli *inibitori della cathepsina K*, che sul callo osseo portano ad un rallentamento del rimodellamento, senza però interferire significativamente sulla neoformazione e portando ad un callo immaturo e di dimensioni maggiori, in misura minore di quanto avviene coi bisfosfonati, ma anche più mineralizzato.<sup>[14]</sup> Scarsi sono i dati su *estrogeni* e *SERMs*, ma sicuramente non interferiscono negativamente sulla guarigione delle fratture, anzi nei ratti osteoporotici portano ad un callo meccanicamente più competente con maggiori connessioni trabecolari.<sup>[14]</sup>

### FARMACI DUAL-ACTION

Lo stronzio ranelato, che ha una duplice azione sul turnover osseo, debole inibitore e debole anabolico, probabilmente entrambe attraverso la sua interazione con il calcium sensing receptor su osteociti ed osteoblasti, ha mostrato, in alcuni studi sperimentali su ratti osteoporotici, di favorire la guarigione delle fratture portando, in ratti osteoporotici, alla formazione di un callo osseo più grande e meccanicamente più competente, in modo significativo rispetto al controllo,<sup>[16,17]</sup> ed anche a ratti trattati con teriparatide.<sup>[18]</sup> In uno studio precedente, in ratti normali, con valutazione esclusivamente istologica e radiografica, non si erano notate differenze, probabilmente anche perché la dose somministrata era troppo bassa.<sup>[19]</sup> In letteratura abbiamo qualche case report dove viene riportata un'azione favorente la consolidazione dello stronzio ranelato in casi di pseudoartrosi<sup>[20]</sup> e si attendono i primi dati di uno studio prospettico randomizzato in doppio cieco sulle fratture di radio distale trattate incruentemente.

### FARMACI ANABOLICI

La teriparatide, unico vero farmaco anabolico disponibile in commercio, ha mostrato un'azione sicuramente positiva nei confronti della riparazione delle fratture, sia a livello sperimentale che nell'uomo. Per quanto riguarda gli studi sugli animali, numerosi sono quelli sui ratti, sia in condizioni fisiologiche,<sup>[21,22]</sup> che in animali vecchi<sup>[23]</sup> od osteoporotici,<sup>[24,25]</sup> ma ne abbiamo anche su primati,<sup>[26]</sup> e dimostrano tutti una formazione di callo osseo più maturo e meccanicamente più competente.<sup>[27]</sup>

Nell'uomo è stato portato a termine un trial sulle fratture di polso ed uno sul femore è in fase conclusiva. Le fratture di polso sono guarite più rapidamente e con un callo osseo migliore nei pazienti trattati con 20 mcg al dì, ma non in quelli trattati con 40 mcg, ciò ha comportato il mancato raggiungimento degli obiettivi prefissati (un'azione positiva del teriparatide dose dipendente) e quindi manca a tutt'oggi l'indicazione terapeutica.<sup>[28]</sup> Numerosi sono poi i case report di fratture e pseudoartrosi guarite più rapidamente dopo il trattamento con teriparatide.<sup>[29-31]</sup> Molta attesa c'è per il romosozumab, un anticorpo anti-sclerostina, in via di sperimentazione in fase terza per l'osteoporosi ed in fase seconda per la guarigione delle fratture. Gli studi sugli animali hanno dimostrato, infatti, un'azione di accelerazione nella guarigione delle fratture, di cui si sta cercando conferma nell'uomo con due trial su fratture di tibia e femore.<sup>[32]</sup>

### CONCLUSIONE

In conclusione gli abbondanti e robusti dati sperimentali mostrano che i farmaci in uso per il trattamento dell'osteoporosi possono interferire nella guarigione delle fratture in modo diverso a seconda del loro meccanismo d'azione. (tab.1)

Tab.1 schema riepilogativo dell'azione dei farmaci antiosteoporotici sulla riparazione delle fratture

Farmaci	Studi sperimentali			Impiego nell'uomo	
	<i>dimensioni</i>	<i>resistenza</i>	<i>maturazione</i>	<i>RCT</i>	<i>case report</i>
bisfosfonati	aumentate	aumentata	ridotta	no	si *
estrogeni e SERMs	poco aumente	aumentata	ridotta	no	no
denosumab	aumentate	aumentata	ridotta	no	no
stronzio ranelato	aumentate	aumentata	aumentata	in corso	si
teriparatide	invariate	aumentata	aumentata	si ^	molti

note: \*si tratta di case report di ritardi di consolidazione; ^il risultato del trial è stato positivo solo per uno degli end point prefissi e non per un'azione proporzionale alla dose.

I farmaci con azione antiriassorbitiva tendono a rallentare il processo di rimodellamento del callo osseo, portando alla formazione di un callo più abbondante e meno organizzato, ma comunque meccanicamente competente.<sup>[2-6,15]</sup> I farmaci con azione anabolica stimolano la produzione del tessuto riparativo, accelerandone anche il rimodellamento, così che il callo osseo risulta più maturo e meccanicamente più competente.<sup>[21,22,26]</sup> La loro azione è più evidente in animali con osteoporosi od osteopenia.<sup>[16,17, 24, 25,27]</sup>

Per quanto riguarda l'uso nell'uomo in ambito clinico i dati sono meno solidi, ma comunque i dati derivanti dai trials registrativi sono sicuramente abbondanti. Da essi emerge che nei pazienti osteoporotici trattati con antiriassorbitivi non vi sono evidenze di interferenza con la guarigione delle fratture, almeno per periodi di trattamento fino a 5 anni<sup>[8,9,12]</sup> Diverso è il discorso quando si parla di pazienti trattati per periodi più lunghi prima dell'evento fratturativo, dove l'inibizione del rimodellamento osseo e del turnover è molto profonda e può non riattivarsi adeguatamente dopo una lesione, portando a ritardi nei tempi di guarigione, come nel caso delle fratture atipiche.<sup>[10,11]</sup>

Per gli anabolici, inoltre, vi sono report clinici di un loro ruolo positivo nella riparazione delle fratture e nei ritardi di consolidazione,<sup>[29-31]</sup> che, però, necessitano di conferme più attendibili da trial clinici. Purtroppo la valutazione della riparazione delle fratture nel vivente è un problema molto complesso con difficoltà insite nella stessa complessità del fenomeno e nell'estrema variabilità, anche per piccole differenze nelle fratture o nel loro trattamento ortopedico. Per questo motivo il primo trial clinico con il teriparatide non ha ottenuto i risultati sperati, anche se ha confermato l'effetto positivo della molecola nella riparazione delle fratture.<sup>[28]</sup>

In sintesi, il clinico deve tranquillamente continuare ad usare i farmaci per prevenire le fratture osteoporotiche anche in presenza di una frattura appena avvenuta, sapendo di non interferire con la sua guarigione, purché rispetti le raccomandazioni nell'indicazione e nel monitoraggio della terapia, evitando prolungati trattamenti senza adeguata motivazione. Sapendo inoltre che, quando ve ne sia l'indicazione e non sussistano controindicazioni, potrà preferire i farmaci con azione anabolica, che potrebbero portare ad una guarigione migliore.

## BIBLIOGRAFIA

1. Wraighte PJ, Scammell BE. Principles of fracture healing. *Surgery*. 2006, 24:198-207.
2. Jørgensen NR, Schwarz P. Effects of Anti-osteoporosis Medications on Fracture Healing. *Curr Osteoporos Rep*. 2011, 9:149-155
3. Cao Y, Mori S, Mashiba T, et al. Raloxifene, estrogen, and alendronate affect the processes of fracture repair differently in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2002;17(12):2237-2246.
4. Peter CP, Cook WO, Nunamaker DM, Provost MT, Seedor JG, Rodan GA. Effect of alendronate on fracture healing and bone remodeling in dogs. *J Orthop Res* 1996;14(1):74-79.
5. McDonald MM, Dulai S, Godfrey C et Al. Bolus or weekly zoledronic acid administration does not delay endochondral fracture repair but weekly dosing enhances delays in hard callus remodeling. *Bone*. 2008 Oct;43(4):653-62.
6. Gerstenfeld LC, Sacks DJ, Pelis M et Al. Comparison of Effects of the Bisphosphonate Alendronate Versus the RANKL Inhibitor Denosumab on Murine Fracture Healing. *J Bone Miner Res* 2009;24:196-208.
7. Amanat N, McDonald M, Godfrey C, Bilston L, Little D. Optimal timing of a single dose of zoledronic acid to increase strength in rat fracture repair. *J Bone Miner Res* 2007;22(6):867-876.
8. Goldhahn J, Féron JM, Kanis J, et Al. Implications for fracture healing of current and new osteoporosis treatments: an ESCEO consensus paper. *Calcif Tissue Int*. 2012 May;90(5):343-53.
9. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007;357(18):1799-1809.
10. 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*. 2013 May 28. doi: 10.1002/jbmr.1998. [Epub ahead of print]
11. Solomon DH, Hochberg MC, Mogun H, and Schneeweiss S. The relation between bisphosphonate use and non-union of fractures of the humerus in older adults. *Osteoporos Int*. 2009 June; 20(6): 895-901.
12. Adami S, Libanati C, Boonen S, et Al. Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis does not interfere with fracture-healing: results from the FREEDOM trial. *J Bone Joint Surg Am*. 2012 Dec 5;94(23):2113-9.
13. Paparodis R, Buehring B, Pelley E, et Al. A Case of an Unusual Subtrochanteric Fracture in a Patient Receiving Denosumab. *Endocr Pract*. 2013 Jan 21:1-17.
14. Soung DY, Gentile MA, Duong LT, Drissi H. Effects of pharmacological inhibition of cathepsin K on fracture repair in mice. *Bone* 2013 Jul;55(1):248-55.
15. Stuermer EK, Sehmisch S, Rack T, et Al. Estrogen and raloxifene improve metaphyseal fracture healing in the early phase of osteoporosis. A new fracture-healing model at the tibia in rat. *Langenbecks Arch Surg* 2010, 395:163-172
16. Li YF, Luo E, Feng G et Al. Systemic treatment with strontium ranelate promotes tibial fracture healing in ovariectomized rats. *Osteoporos Int* (2010) 21:1889-1897
17. Ozturan KE, Demir B, Yucel I, et Al. Effect of Strontium



- Ranelate on Fracture Healing in the Osteoporotic Rats. *J Orthop Res* 29: 138-142, 2011
18. Habermann B, Kafchitsas K, Olender G, Augat P, Kurth A. Strontium ranelate enhances callus strength more than PTH 1-34 in an osteoporotic rat model of fracture healing. *Calcif Tissue Int.* 2010 Jan; 86(1):82-9.
  19. Cebesoy O, Tutar E, Kose KC, Baltaci Y, Bagci C. Effect of strontium ranelate on fracture healing in rat tibia. *Joint Bone Spine.* 2007; 74: 590-593
  20. Alegre DN, Ribeiro C, Sousa C, et Al. Possible benefits of strontium ranelate in complicated long bone fractures. *Rheumatol Int. Rheumatol Int.* 2012 Feb;32(2):439-43
  21. Alkhiary YM, Gerstenfeld LC, Krall E, Westmore M, Sato M, Mitlak BH, Einhorn TA. Enhancement of experimental fracture healing by systemic administration of recombinant human parathyroid hormone (PTH 1-34). *J Bone Joint Surg Am.* 2005, Vol. 87, 731-741.
  22. Komatsubara S, Mori S, Mashiba T, Nonaka K, Seki A, Akiyama T, Miyamoto K, Cao Y, Manabe T, Norimatsu H. Human parathyroid hormone (1-34) accelerates the fracture healing process of woven to lamellar bone replacement and new cortical shell formation in rat femora. *Bone.* 2005, Vol. 36, 678- 687.
  23. Andreassen TT, Fledelius C, Ejersted C, Oxlund H. Increases in callus formation and mechanical strength of healing fractures in old rats treated with parathyroid hormone. *Acta Orthop Scand.* 2001, Vol. 72, 304-307.
  24. Yingjie H, Ge Z, Yisheng W, Ling Q, Hung WY, Kwoksui L, Fuxing P. Changes of microstructure and mineralized tissue in the middle and late phase of osteoporotic fracture healing in rats. *Bone.* 2007, Vol. 41, 631-638.
  25. Jahng JS, Kim HW. Effect of intermittent administration of parathyroid hormone on fracture healing in ovariectomized rats. *Orthopedics.* 2000, Vol. 23, 1089-1094.
  26. Manabe T, Mori S, Mashiba T, Kaji Y, Iwata K, Komatsubara S, Seki A, Sun YX, Yamamoto T. Human parathyroid hormone (1-34) accelerates natural fracture healing process in the femoral osteotomy model of cynomolgus monkeys. *Bone.* 2007, Vol. 40, 1475-1482.
  27. Pietrogrande, L., Raimondo, E., Fossali, A., Zaolino, C. Biological and pharmacological factors influencing the fracture healing (2011) *Aging - Clinical and Experimental Research*, 23 (2 SUPPL.), pp. 65-68
  28. Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, Nino AJ, See K, Krohn K, Garcia-Hernandez PA, Recknor CP, Einhorn TA, Dalsky GP, Mitlak BH, Fierlinger A, Lakshmanan MC. 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, Vol.25, 404-414.
  29. Peichl P, Holzer LA, Maier R, Holzer G. Parathyroid Hormone 1-84 Accelerates Fracture- Healing in Pubic Bones of Elderly Osteoporotic Women. *The Journal of Bone & Joint Surgery.* 2011, Vol. 93, 1583-1587.
  30. Chintamaneni S, Finzel K, Gruber BL. Successful treatment of sternal fracture nonunion. *Osteoporos Int.* 2010, Vol. 21, 1059-1063.
  31. Teriparatide in the treatment of non-unions: scientific and clinical evidences. Pietrogrande L, Raimondo E. *Injury.* 2013 Jan;44 Suppl 1:S54-7
  32. Ominsky MS, Li C, Li X, et Al. Inhibition of sclerostin by monoclonal antibody enhances bone healing and improves bone density and strength of nonfractured bones. *J Bone Miner Res.* 2011 May;26(5):1012-21.



## Outcomes clinici nelle fratture vertebrali: cifo/vertebroplastica versus trattamento conservativo

Alfredo Nardi<sup>1</sup>, Lorenzo Ventura<sup>2</sup>, Pierantonio Armotti<sup>3</sup>, Roberto Zennaro<sup>4</sup>,  
Emilio Ramazzina<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Osteoarticular Pathology Service, ULSS 18, Rovigo, Italy; <sup>2</sup>Internal Medicine, Azienda Ospedaliera Carlo Poma, Mantova, Italy; <sup>3</sup>Orthopedic Division, ULSS 18, Rovigo, Italy; <sup>4</sup>Internal Medicine, ULSS 19, Porto Viro, Italy; <sup>5</sup>Internal Medicine, ULSS 18, Rovigo, Italy

**Riassunto.** Le fratture vertebrali da compressione (VCFs) sono una manifestazione clinica frequente dell'osteoporosi. Una prima VCF è fortemente predittiva di successive fratture sia vertebrali che non vertebrali. Le attuali linee guida raccomandano di instaurare sempre l'ideale terapia farmacologica in tutte le persone, soprattutto anziane, con una prima VCF. Non c'è condivisione, invece, quando sia veramente utile nelle VCFs il ricorso al trattamento di "Vertebral Augmentation" (VA), soprattutto oggi, che recenti lavori sembrano indicare come a distanza di un anno non vi sono differenze significative nel ridurre l'incidenza di complicanze maggiori e di mortalità rispetto il trattamento conservativo (NSM).

L'intervento di "Vertebral Augmentation" consiste nell'iniettare cemento osseo all'interno del corpo vertebrale collassato mediante procedure di chirurgia mini-invasiva quali la Vertebroplasty (VP) o la Balloonkyphoplasty (BKP). La BKP, inoltre, oltre al controllo del dolore consentirebbe, se attuata precocemente, di ridurre la deformità vertebrale ripristinando le fisiologiche curve del rachide. La valutazione biomeccanica del rachide osteoporotico fratturato, allo scopo di individuare le VCFs "critiche" da sottoporre a VA, è da parte del medico di fondamentale importanza per prevenire l'effetto domino (DE) la cui patogenesi è soprattutto meccanica.

Parole chiave: VCF: Fratture vertebrali da compressione, DE: effetto domino, VA: augmentation vertebrale, vertebroplastica, BKP: balloonkyphoplasty, PMMA: polimetilmetacrilato, NSM: gestione non chirurgica

**Abstract.** Vertebral compression fractures (VCFs) are frequent clinical manifestation of osteoporosis. A prior VCF is strongly predictive of subsequent vertebral and non-vertebral fractures. In case of prior VCF, the current guidelines recommend to establish the appropriate drug therapy in all people, especially the elderly. Instead, no consensus exist on the use of "Vertebral Augmentation" (VA) in the treatment of VCFs. Indeed, recent works showed no significant difference in reducing the 'incidence of major complications and mortality after one year compared with conservative treatment (NSM). The intervention of "Vertebral Augmentation" consists in injecting bone cement into the collapsed vertebral body by means of mini-invasive surgery procedures such as Vertebroplasty (VP) or the Balloonkyphoplasty (BKP). If early implemented, the BKP would reduce spinal deformity by restoring the physiological curves in addition to pain control. The biomechanical assessment of osteoporotic fractured rachis, for identifying "critical" VCFs suitable to VA, is very important for preventing the mechanical pathogenesis of domino effect (DE).

Keywords: VCF: Vertebral Compression Fracture(s), DE: Domino Effect, VA: Vertebral Augmentation, VP: Vertebroplasty, BKP: Balloonkyphoplasty, PMMA: Polymethylmethacrylate, NSM: non-surgical management

### INTRODUZIONE

Le VCFs sono la manifestazione clinica più comune dell'osteoporosi. Nel 2005 sono state negli Stati Uniti 550.000 le fratture vertebrali sintomatiche, ossia responsabili di dolore e disabilità significativi nel breve termine. La morbilità dovuta a VCFs sintomatiche ha causato oltre 150.000 ricoveri i cui soli costi diretti sono stati stimati attorno al bilione di dollari.

I fattori di rischio per le VCFs sono gli stessi delle fratture da fragilità di altre sedi (età

avanzata, bassa BMD, ecc.). Fondamentale per medici e pazienti è sapere che una prima VCF è fortemente predittiva di successive fratture vertebrali e non vertebrali e che le attuali linee guida raccomandano di instaurare sempre l'ideale terapia farmacologica in tutte le persone, soprattutto anziane, con una prima VCF indipendentemente dai valori di BMD.

E' relativamente recente il ricorso al trattamento chirurgico delle VCFs mediante "Vertebral Augmentation" che consiste

nell'iniezione di polimetilmetacrilato (PMMA) all'interno del corpo vertebrale collassato servendosi di procedure chirurgiche mini-invasive quali la Vertebroplasty (VP) e la Balloonkyphoplasty (BKP).

Tuttavia, mentre è ampiamente condiviso il loro utilizzo nel trattamento delle fratture vertebrali per osteolisi neoplastiche, è, invece, oggetto di discussione, per mancanza di EBM e di linee guida condivise, il loro impiego nel trattamento delle VCFs. Recentissimi lavori, infatti, sembrano indicare come a distanza di un anno non vi siano differenze significative nel ridurre l'incidenza di complicanze maggiori e di mortalità tra VA e trattamento conservativo (NSM) per cui diventa assai arduo fornire esatte indicazioni.

### MATERIALI E METODI

VP e BKP sono procedure di chirurgia mini-invasiva, attualmente impiegate anche nel trattamento delle VCFs dolorose. Il management delle VCFs, però, oltre a risolvere il sintomo dolore ed evitare un ulteriore aggravamento della deformità con o senza ricorrere al VA, deve prevedere il corretto inquadramento diagnostico della osteopatia da fragilità sottostante e l'adeguato trattamento farmacologico per ridurre il rischio di rifrattura, che risulta particolarmente elevato, ed evitare il cosiddetto "effetto domino". Il trattamento standard delle VCFs dolorose in acuto è almeno inizialmente di tipo conservativo (NSM) e si basa su un breve periodo (15-20 giorni) di riposo a letto, sull'assunzione di analgesici (narcotici, oppioidi, FANS) e, alla ripresa del carico, sull'indossare per alcuni mesi un tutore rigido del tipo "a 3 spinte" in ortostasi. In alcuni circostanze, tuttavia, il trattamento conservativo può risultare non appropriato ed essere causa di complicanze in rapporto al tipo, al livello e al grado di severità della VCF, nonché all'età del paziente (l'età avanzata rappresenta una controindicazione al periodo di riposo a letto) e alla presenza di comorbidità che con l'allettamento potrebbero aggravarsi. In questo contesto il trattamento chirurgico di riduzione-stabilizzazione intrasomatica delle VCFs mediante VP e/o BKP rappresenterebbe una valida se non necessaria alternativa al NSM. Entrambe le procedure di VP e BKP consentono di ottenere il controllo immediato del dolore e la stabilizzazione della VCF mentre la BKP, se attuata precocemente, consente anche di ridurre la deformità vertebrale ripristinando le altezze e quindi anche le fisiologiche curve del rachide.

Dall'analisi dei dati di letteratura è confermata per entrambe le procedure l'efficacia sul dolore nel breve termine con riduzione del periodo di disabilità e minor ricorso all'assunzione di farmaci antalgici, nonché la scarsità di eventi avversi di rilievo. Viene, invece, costantemente sottolineato come siano necessari studi che definiscano in modo appropriato i pazienti con VCFs da indirizzare al VA o al NSM valutando non soltanto gli aspetti clinici ma anche le ripercussioni di tipo meccanico sul rachide in toto.

La VCF può essere definita come una deformità del corpo vertebrale che si instaura per ridotta resistenza ossea spontaneamente o in seguito a traumi di minima entità (traumi a bassa energia). Una VCF può essere di riscontro occasionale ad una RX del rachide (frattura morfometrica) oppure manifestarsi acutamente con dolore rachideo ingravescente localizzato in associazione a rigidità e progressivo deficit funzionale (frattura clinica).

I pazienti con più VCFs, oltre ad aumento della morbilità e della mortalità, hanno anche una scadente qualità di vita per rachialgia cronica, funzionalità polmonare ridotta in relazione all'ipercifosi, RGE, depressione, insonnia, stipsi. Il 20% della popolazione con oltre 70 anni (16% donne in menopausa) presenta più VCFs ma solo nel 30% viene posta la corretta diagnosi. Entità del dolore ed evoluzione delle VCFs dipendono da diversi fattori quali il numero, il livello e la severità. Le VCFs del tratto toracico medio (T7, T8) e del passaggio dorso-lombare (T12, L1) sono più frequenti e rivestono notevole importanza nel causare squilibri statici. Le VCFs del tratto lombare basso (L3, L4) sono relativamente meno frequenti e raramente necessitano di un trattamento non conservativo. Il trattamento delle VCFs dolorose in acuto, almeno inizialmente, dovrebbe essere conservativo (NSM) basato su alcune settimane di riposo a letto, assunzione oculata di analgesici (narcotici, oppioidi, FANS) e, in un secondo tempo, sull'utilizzo per un breve periodo di tutore rigido del tipo "3 spinte". Il NSM, tuttavia, può non essere indicato in caso di cifotizzazione eccessiva del rachide dorsale, comparsa di eventi avversi, uso prolungato di FANS e/o analgesici soprattutto negli anziani, aggravamento di comorbidità, ecc. In questi casi ed in presenza di VCFs con caratteristiche di "criticità" può essere indicato da subito l'intervento di VA (VP e/o BKP) che consente di ridurre e stabilizzare la frattura con controllo immediato del dolore, recupero delle altezze e ripristino delle curve fisiologiche del rachide.

Entrambe le procedure di VP e BKP prevedono l'introduzione di polimetilmetacrilato (PMMA) all'interno del corpo vertebrale fratturato attraverso un ago metallico posizionato sotto guida RX. Nella VP l'introduzione di PMMA avviene ad alta pressione, quindi con maggior rischio di fuoriuscita, mentre nella BKP avviene a bassa pressione e dopo che un palloncino introdotto precedentemente abbia ripristinato, del tutto o in parte, la morfologia del corpo vertebrale risolvendolo.

Le **indicazioni attuali** all'intervento di VA (VP e/o BKP) sono:

- vertebre in pre-frattura per lesioni osteolitiche dovute a tumori benigni (erniazioni intraspongiose, osteoangiomi) o maligni (mieloma, metastasi, linfomi)
- VCFs dolorose refrattarie al NSM
- VCFs dolorose per osteonecrosi (Kummell's disease)
- VCFs in acuto in pazienti con grave ipercifosi e funzionalità respiratoria compromessa
- Le controindicazioni assolute all'intervento di VA (VP e/o BKP) sono:
- VCFs asintomatiche
- NSM efficace
- infezioni locali o sistemiche in atto
- frammento osseo dislocato posteriormente responsabile di mielopatia
- tessuto neoplastico nel canale spinale
- coagulopatia non risolvibile
- allergia al cemento od al mezzo di contrasto

Le controindicazioni relative all'intervento di VA (VP e/o BKP) sono:

- radicolopatia da compressione non dovuta alla frattura vertebrale
- frammento osseo asintomatico dislocato posteriormente
- tessuto neoplastico asintomatico nel canale spinale
- vertebra plana

Gli eventi avversi dell'intervento di VA (VP e/o BKP) sono riconducibili a:

- procedura (frattura dei processi trasversi, dei peduncoli e delle coste, infezioni, insufficienza respiratoria)
- fuga di cemento extravertebrale (embolismo venoso, embolia polmonare, radicolopatia, paralisi spinale) sintomatica nel 3% dei casi, più frequente nella VP (40%) che nella BKP (8%).

Le indagini diagnostiche da eseguirsi prima dell'intervento di VA (VP e/o BKP) sono solo radiologiche:

- RX rachide, in tutte le proiezioni, per la diagnosi di VCF e la valutazione del grado di deformità
- RM rachide, soprattutto in presenza di più fratture vertebrali, per distinguere le fratture recenti (edema osseo spongioso) dalle non recenti
- TC rachide quando è necessario uno studio più accurato della lesione ossea come nel caso di lesioni peduncolari, interruzioni corticali, interruzione del muro posteriore, frammenti ossei nel canale midollare.

## RISULTATI

A tutt'oggi non sono disponibili Linee Guida per un approccio condiviso nel trattamento delle VCFs con VA. Nel 2003 la SIR (Society of Interventional Radiology) ha pubblicato le Linee Guida per la VP, successivamente recepite anche per la BKP, definendo le indicazioni, le controindicazioni e le complicanze che risultano ancora universalmente accettate. Nel 2010 la AAOS (American Academy of Orthopaedic Surgeons) ha pubblicato "Clinical Practice Guidelines" per il trattamento delle VCFs in cui viene affermato che il grado di raccomandazione per la VP è del tutto sfavorevole, per la BKP scarsamente favorevole oltre ad essere inconsistente nel migliorare l'angolo di cifosi. In Italia disponiamo solo di indicazioni fornite dal Ministero della Salute e recentemente anche di una proposta di linee guida elaborate dalla SIOMMMS (Società Italiana dell'Osteoporosi del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro).

Nel 2005 fu condotta la prima analisi EBM su 238 studi ricavati dalla banca dati Medline per valutare i benefici della VP nei pazienti con VCFs. Soltanto in uno studio è dimostrata la superiorità della VP rispetto al NSM nel ridurre il dolore a 24 ore mentre viene rilevato come il risultato sia sovrapponibile nel medio termine. Tutti gli altri studi erano per lo più retrospettivi e mancavano del gruppo di controllo.

I risultati derivanti solo da studi prospettici controllati e randomizzati di confronto tra VA (VP e BKP) e NSM, effettuati dopo il 2005, con indicatori di efficacia la riduzione del dolore, il miglioramento della qualità di vita, l'incremento di altezza del corpo vertebrale fratturato ed il miglioramento dell'indice di cifosi e con indicatori di sicurezza le complicanze postchirurgiche (minori e maggiori) e l'incidenza di frattura delle vertebre adiacenti, sono stati elaborati dal FWG (Fracture Working Group), gruppo di esperti individuati dalla IOF, e pubblicati su Osteoporosis International nel

2011. Sebbene dall'analisi si evinca come gli studi fossero poco comparabili per inadeguatezza e diversità delle caratteristiche basali nei campioni di inclusione, per disomogeneità nella valutazione dell'imaging, in cui la RM spesso non era disponibile, per variabilità in termini di intensità e di durata della sintomatologia dolorosa e per la diversità nei tempi d'attesa prima dell'intervento, emerge dal confronto tra VA e NSM come si ottenga una riduzione del dolore ed un miglioramento della qualità di vita nel breve termine e un identico risultato nel medio termine (6 mesi).

Recentissima è la pubblicazione di McCullough dal titolo "Major medical outcomes with spinal augmentation vs. conservative therapy", apparsa su JAMA il 8 luglio 2013, in cui gli outcomes sono la mortalità, le complicanze maggiori e il ricorso ai servizi sanitari. In questo studio si dimostra che il VA a 6 mesi non sarebbe più efficace, per quanto concerne mortalità e complicanze maggiori, del NSM mentre porterebbe ad un maggior utilizzo dei servizi sanitari. La riduzione di mortalità e complicanze maggiori nei 30 giorni dopo l'intervento sembra dovuto al fatto che chi sceglie di sottoporsi all'intervento ha uno stato di salute migliore.

## DISCUSSIONE

Da quanto è desumibile dalla letteratura sugli outcomes clinici tra VA (VP e BKP) e NSM nelle VCFs si può affermare che l'intervento di VA comporta nel brevissimo termine una immediata risoluzione del dolore con minor ricorso a farmaci analgesici e FANS, e drastica riduzione del periodo di disabilità ma che nel medio periodo (6-12 mesi) ha risultati del tutto sovrapponibili al trattamento conservativo.

Oggi non si dispone ancora di un PDTA (Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale) condiviso per i pazienti con VCFs da indirizzare verso il VA o il NSM, per cui sono necessari studi appropriati, tuttavia si può affermare con assoluta certezza che nel caso di VCFs non si può prescindere da una valutazione complessiva che non consideri:

- età del paziente
- comorbilità presenti
- entità e durata della sintomatologia dolosa
- criticità delle VCFs (grado di deformità, livello)
- presenza di altre VCFs
- diagnosi e gravità della malattia scheletrica sottostante (laboratorio, RX, RM, TC, mirati)
- terapia farmacologica
- terapia riabilitativa e utilizzo delle ortesi
- insegnamento del paziente e del caregiver

per prevenire la rifrattura (norme comportamentali)

Soltanto da un'attenta valutazione di tutti questi fattori ne deriva l'indicazione corretta per il paziente con VCFs da indirizzare verso il NSM o il VA e alla procedura più idonea di VP e/o BKP da utilizzare.

Altro aspetto non trascurabile, infine, è il materiale da utilizzare nell'intervento di VA in quanto il tradizionale PMMA potrebbe anche non essere indicato in pazienti con lunga aspettativa di vita e doverlo sostituire con altro materiale biocompatibile.

## CONCLUSIONI

Sia dai dati di letteratura e dalla nostra esperienza nell'attuale modus operandi si possono individuare alcune criticità quali la disomogeneità nelle procedure diagnostiche di imaging, la scarsa differenziazione del dolore in rapporto all'epoca dell'evento fratturativo, la scarsa valutazione delle conseguenze meccaniche, l'inadeguata informazione del paziente sui reali benefici e sui potenziali rischi del VA rispetto al NSM, la scarsa attenzione alla diagnosi dell'osteopatia e alla prescrizione della terapia farmacologica per prevenire la rifrattura e infine mancata attuazione del follow-up. La presenza di dolore nelle VCF non può essere il solo elemento da prendere in considerazione per stabilire se e quando avviare un paziente al trattamento chirurgico di VA o conservativo di NSM. La stima delle criticità, l'opportunità di limitare l'effetto domino riducendo il momento flessorio, la necessità di evitare l'allettamento prolungato o l'aggravamento di comorbilità nel paziente anziano, la diagnosi dell'osteopatia da fragilità, ecc. devono far parte obbligatoriamente nella valutazione clinica complessiva dalla quale deriva l'indicazione corretta al tipo di trattamento. Inoltre, in tutti i pazienti con VCF sottoposti a VP dovrebbe essere previsto l'impiego sistematico di farmaci osteoanabolici in grado di aumentare la resistenza dei corpi vertebrali contribuendo a ridurre il rischio di effetto domino.



*Nardi A. et al. Clinical Cases in Manual and Bone Manipulation 2012; 8(2):18-27*

**BIBLIOGRAFIA**

- Robinson Y, Olerud C; A systematic review of cement augmentation techniques for osteoporotic vertebral compression fracture compared to standard therapy; *Maturitas* 2012 May; 72(1): 42-9. Epub 012 Mar 16
- Rollingshoff M et al; The present role of vertebroplasty and Kyfoplasty in the treatment of fresh vertebral compression fractures; *Minerva Chir* 2010 Aug; 65(4):429-37
- Liu JT et al; Balloon kyphoplastic versus vertebroplasty for treatment of osteoporotic vertebral compression fracture: a prospective, comparative, and randomized clinical trial; *Osteoporosis int.* 2010 feb ; 21(2):359-64
- Staples MP et al; Effectiveness of vertebroplasty using individual patient data from two randomised placebo controlled trials: meta-analysis; *BMJ* 2011, Jul 12;243:d3952
- Adams M, Dolan P; Biomechanics of vertebral compression fractures and clinical application; *Arch Orthop trauma surg.* 2011 Dec; 131 (12):1703-10
- Bliemel C et al; Higher incidence of new vertebral fractures following percutaneous vertebroplasty and kyphoplasty-fact or fiction?; *Acta Orthop Belg.* 2012 Apr; 78(2):220-9
- Boonen et al; Balloon kyphoplasty and vertebroplasty in the management of vertebral compression fractures. *Osteoporosis Int* 2011 Dec; 22 (12): 2915-34
- AAOS Clinical Practice Guidelines (2010) PDF; Treatment of Symptomatic Osteoporotic Compression Fractures
- Masala et al; Cost-effectiveness of percutaneous vertebroplasty in osteoporotic vertebral fractures; *Eur Spine J* 17:1242-50 (2008)
- Strom et al; Cost-effectiveness of balloon kyphoplasty for symptomatic vertebral compression fractures in a UK setting; *Osteoporosis Int* 21:1599-1608 (2009)
- Nardi A, Ventura L; Domino Effect: mechanic factors role; *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2011; 8(2): 38-42
- Nardi A, Ventura L; The importance of mechanics in the pathogenesis of fragility fractures of the femur and vertebrae; *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 2010; 7(2): 130-134
- Tseng YY, Su CH, Lui TN, Yeh YS, Yeh SH; Prospective comparison of the therapeutic effect of teriparatide with that of combined vertebroplasty with antiresorptive agents for the treatment of new-onset adjacent vertebral compression fracture after percutaneous vertebroplasty *Osteoporosis Int* DOI 10.1007/s00198-011-1730-y
- Chen-Hsing Su, Po-Hsun Tu, Tao-Chieh Yang, Yuan-Yun Tseng; Comparison of the Therapeutic Effect of Teriparatide With That of Combined Vertebroplasty With Antiresorptive Agents for the Treatment of New-onset Adjacent Vertebral Compression Fracture After Percutaneous Vertebroplasty *J Spinal Disord Tech* 2011 Nov. 29
- Lin H, Bao LH, Zhu XF, Qian C, Chen X, Han ZB Analysis of recurrent fracture of a new vertebral body after percutaneous vertebroplasty in patients with osteoporosis. *Orthop Surg.* 2010 May;2(2):119-23
- Tang H, Zhao J, Hao C; Osteoporotic vertebral compression fractures: surgery versus non-operative management *J Int Med Res.* 2011;39 (4):1438-47
- Boonen S, Wahl DA, Nauroy L, Brandi ML; Balloon kyphoplasty and vertebroplasty in the management of vertebral compression fractures *Osteoporosis Int.* 2011 Dec;22(12):2915-34
- McCullough BJ, Comstock BA, Deyo RA, Kreuter W, Jarvik JG; Major Medical Outcomes With Spinal Augmentation vs Conservative Therapy *JAMA Intern Med.* 2013 Jul 8





## Sindrome algodistrofica

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

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

**Riassunto.** L'algodistrofia è una condizione molto dolorosa confinata agli arti caratterizzata da alterazioni del trofismo cutaneo, edema ed alterazioni circolatorie. Il fattore predisponente più comune è un evento traumatico e la frattura di Colles rappresenta la tipologia di trauma più spesso responsabile. Da un punto di vista patogenetico, il processo flogistico locale in grado di innescare e mantenere un disturbo del microcircolo è attualmente l'ipotesi più condivisa. Accanto alle forme "complete" nelle quali la malattia presenta le classiche manifestazioni cliniche che tendono ad evolvere in stadi successivi, va segnalata la presenza di forma che non presentano il tipico corteo clinico e sintomatologico (forme "incomplete o a esordio "freddo"). In assenza di un laboratorio indicativo, le indagini strumentali sono fondamentali ai fini diagnostici. L'indagine radiologica molto spesso evocativa ("osteoporosi maculata"), richiede una latenza di alcune settimane rispetto all'esordio clinico. La scintigrafia ossea costituisce la metodica diagnostica che offre con maggior precocità informazioni utili alla diagnosi. La classe farmacologica che al momento sembra offrire le maggiori garanzie di efficacia nel trattamento della sindrome algodistrofica è rappresentata dai Bisfosfonati. Le elevate concentrazioni raggiunte localmente consentono di esercitare un effetto analgesico ed antiflogistico, interrompendo il metabolismo anaerobio e l'acidosi locale e contrastando la produzione di mediatori flogistici.

Parole chiave: complex regional pain syndrome type I, dolore, trauma, bisfosfonati, sindrome algodistrofica

**Abstract.** Algodystrophy is a regional syndrome characterized by pain, dystrophic skin changes, swelling and vascular instability. Trauma is the commonest event acting as predisposing factor and Colles' fracture is the most frequent type of trauma involved. At present, a regional inflammatory response able to trigger and maintain microvascular disturbances is the most widely accepted pathogenetic hypothesis. Besides the usual clinical stages recognized in the "complete" forms, no such stages were found in some patients, without clinical signs and symptoms in a predictable pattern ("incomplete" or "cold" forms). Because laboratory investigations show no characteristic biochemical abnormalities, imaging of Algodystrophy is often needed to ensure the diagnosis. Plain X-rays show in many cases typical radiographic changes ("patchy" osteoporosis), but these features usually appear only after several weeks. Radionuclide scintigraphy can be considered the most useful diagnostic tool showing a very early increased uptake before to any radiographic changes. Treatment options are currently addressed to high-dosage Bisphosphonates administration. The high local concentrations reached by these molecules allow a prompt pain relief and an anti-inflammatory effect, stopping an anaerobic metabolism, the low ambient pH, and the release of proinflammatory mediators.

Keywords: complex regional pain syndrome type I, pain, trauma, bisphosphonates, algodystrophic syndrome

La sindrome algodistrofica viene comunemente definita Complex Regional Syndrome (CRPS1), ed è una condizione molto dolorosa, confinata agli arti, che insorge solitamente, ma non necessariamente dopo un trauma, con manifestazioni cliniche sproporzionate rispetto alla noxa patogena ed è associata alla presenza di edema ed alterazioni del microcircolo cutaneo, ad un'importante sintomatologia dolorosa e caratterizzata da disturbi sensitivi

quali l'allodinia e l'iperalgisia. Negli anni sono stati dati numerosi nomi a questa sindrome, le cui cause rimangono ancora sconosciute:

- Distrofia simpatico-riflessa (RSD)
  - Algodistrofia
  - Algoneurodistrofia
  - Atrofia di Sudek
  - Complex Regional Pain Syndrome (CRPS 1)
- Il cambiamento lessicale in CRSP è stato dettato dal fatto che il sistema nervosa simpatico (SNS)

non possiede, come invece si riteneva, un ruolo primario nella patogenesi della malattia e come tale non può rappresentare un bersaglio terapeutico. In termini epidemiologici i dati sono variabili, uno studio olandese del 2000 parla di una incidenza del 26,2/100.000 persone anno, mentre uno studio nordamericano del 2003 parla di una incidenza di 5,5/100.000 (4 volte inferiore) Vi è accordo per quanto riguarda il rapporto femmina maschio i dati sono concordi, con un rapporto di 3,5-4/1 ed il picco di incidenza si attesta fra 15 e i 75 anni. Circa il 10% dei pazienti per alcuni Autori, dal 40 al 65% per altri, riferisce un trauma minore o non ricorda affatto un trauma. La CRPS è caratterizzata da alterazioni sensoriali, autonome, motorie, cutanee ed ossee confinate ad un arto, ma il sintomo principale è il dolore; l'arto superiore è coinvolto nel 60% dei casi, l'arto inferiore nel 40% (Fig.1).

L'arto superiore è coinvolto nel 60% dei casi, l'arto inferiore nel 40%



La CRPS è spesso associata a disabilità, peggioramento della qualità della vita, alto consumo di risorse economiche personali e pubbliche

La CRPS è spesso associata a disabilità, peggioramento della qualità di vita, alto consumo di risorse economiche personali e pubbliche. Gli eventi scatenanti più frequentemente riportati sono: le fratture (45%), le distorsioni (18%) e la chirurgia elettiva (12%) (Fig.2).

Gli eventi scatenanti più frequentemente riportati sono:

Fratture (45%)



Distorsioni (18%)



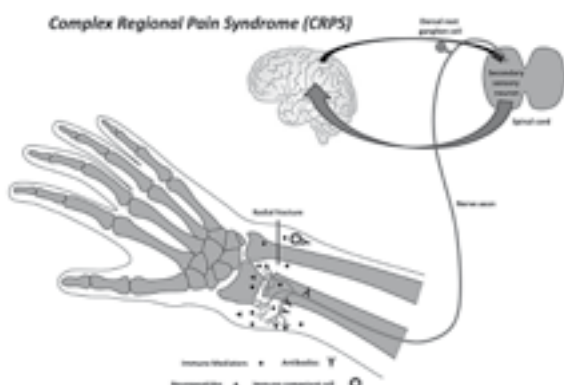
Chirurgia elettiva (12%)

La frattura di Colles, che si verifica nell'estremità distale del radio, è l'evento traumatico che più frequentemente si complica in una CRPS. Gli eventi clinici associati, alla comparsa di CRPS sono molteplici: trauma, immobilizzazione,

emiplegia, interventi chirurgici del midollo spinale, affezioni pleuropolmonari, IMA, ipertiroidismo, neoplasie, farmaci (antitubercolari, anticonvulsivanti), manovre intraarticolari (artrocentesi, artroscopia, infiltrazioni).

Le più recenti evidenze individuano nei processi di neuroflogosi locale le ipotesi patogenetiche più condivise, poichè sarebbero in grado di innescare la malattia, essendo responsabili delle manifestazioni cliniche presenti nelle prime (edema, eritrosi, aumento della temperatura locale e della sudorazione). Nelle fasi successive il disturbo del microcircolo e il danno microvascolare rappresentano i meccanismi patogenetici responsabili della frequente evoluzione clinica a quella fase definita "fredda o distrofica" che si esprime con la scomparsa dell'edema, presenza di subcianosi e termotatto diminuito. Il ruolo del presunto accoppiamento patologico tra gli afferenti nocicettivi e il SNC, restano ipotesi che necessitano di più robuste dimostrazioni. Il rilascio locale di neuropeptidi pro-infiammatori e di alcune citochine innesca e sostiene le prime fasi di malattia determinando iperalgesia, allodinia, edema ed aumento della temperatura locale. Il nerve growth factor (NGF), si lega a specifici recettori presenti sulle fibre afferenti sensitive e porta alla liberazione retrodromica di neuropeptidi quali sostanza P (SP) e il calcitonin gene-related peptide (CGRP) in grado di determinare un profondo turbamento a livello microcircolo attraverso l'induzione di vasodilatazione, aumento della permeabilità alle proteine plasmatiche ed edema interstiziale. Il tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ) sembra rappresentare il tramite tra il processo flogistico scatenato dall'evento traumatico, le successive sintesi e liberazione di citochine pro infiammatorie (IL-1B e IL-6) e l'induzione della neuroflogosi con conseguente alterazione del microcircolo. TNF $\alpha$  media le concentrazioni locali di NGF. Il modello concettuale integrativo della CRPS è schematizzato nella figura 3. Nell'arto affetto dopo il trauma, una maggior secrezione retrodromica di neuropeptidi dalle terminazioni nervose sensoriali, i mediatori autoimmuni e gli autoanticorpi possono contribuire sia al cambiamento regionale della funzione sensitiva del nervo, sia alla degenerazione assonale sensoriale. Il risultato sono cambiamenti strutturali e funzionali che possono portare ad ulteriori sconvolgimenti creando un circolo vizioso. Alcuni di questi cambiamenti possono essere amplificati dall'ischemia tissutale. Nei casi cronici questi

fattori possono determinare bassa attivazione dei nervi sensoriali portando ad una sensibilizzazione centrale del corno posteriore.



Modello concettuale integrativo della Complex Regional Pain Syndrome

Nella cascata di eventi responsabili delle fasi successive di CRPS, il disturbo metabolico legato all'alterato scambio capillare (disturbo della permeabilità capillare, l'edema intestiziale, la conseguente ipossia e l'acidosi locale derivante dal metabolismo anaerobico) potrebbe essere il responsabile del mantenimento e dell'aggravamento delle manifestazioni cliniche.

L'ischemia tissutale che coinvolge i piani cutanei e i tessuti profondi (muscoli, articolazioni e osso) trova riscontri morfologici nelle alterazioni osservabili a livello muscolare (deposito di pigmento lipofuscino, atrofia delle fibre muscolari) e a livello dell'endotelio del microcircolo. Durante il danno endoteliale, i vasi mostrano cellule endoteliali rigonfie con polimorfonucleati che aderiscono alla parete capillare; il lume del vaso è spesso occluso, con conseguente apertura di shunt arterovenulari che compromette ulteriormente il flusso ematico e gli scambi metabolici tissutali.

Tipico è il modesto controllo esercitato dai farmaci analgesici o FANS. Nella maggior parte dei pazienti è presente allodinia (percezione dolorosa per stimoli normalmente non algogeni e iperpatia (la sensazione dolorosa tende ad aumentare al ripetersi della stimolazione e che persiste anche dopo la cessazione dello stimolo stesso). In fase florida vanno tenute in conto, oltre alle fratture da stress e le patologie vascolari arteriose e venose, le forme artriche soprattutto a genesi infettiva o microcristallina, così come le localizzazioni settiche delle guaine tendinee e delle fasce. Nelle forme "incomplete" le indagini strumentali costituiscono un elemento di importanza fondamentale; tuttavia

i dati di laboratorio non offrono informazioni utili alla diagnosi e gli indici di flogosi sono costantemente nella norma.

L'indagine radiologica rappresenta spesso la chiave diagnostica fondamentale anche se la comparsa dei segni radiologici richiede una latenza di qualche settimana rispetto all'esordio clinico.

La scintigrafia ossea con bifosfonati marcati con Tecnezio costituisce a tutt'oggi la metodica diagnostica in grado di fornire con maggiore precocità le informazioni utili alla diagnosi. Limitatamente alla fasi precoci di malattia la Risonanza Magnetica (RM) consente di osservare quadri riferibili ad un aumento del contenuto idrico midollare, con il limite tecnico che tali alterazioni sono presenti a carico di segmenti ossei di limitate dimensioni, quali quelle della mano e del piede. Nella fase acuta la RM mostra edema dei tessuti molli periarticolari, edema osseo diffuso dell'articolazione affetta e versamento articolare. L'edema osseo non è una condizione caratteristica della CRPS pertanto la RM non è in grado di confermare la diagnosi, ma è utile per la diagnosi differenziale con altre condizioni patologiche.

Sebbene non esistano linee guida terapeutiche condivise per il trattamento della CRPS, le terapie farmacologiche proposte sono molto numerose e tengono conto dei molteplici meccanismi d'azione e della variabilità della durata e della gravità di malattia; tra le varie possibilità terapeutiche si possono citare i bisfosfonati, la Vitamina C in ragione delle proprietà antiossidanti a scopo preventivo in pazienti con frattura di Colles, il trattamento fisioterapico nelle fasi più iniziali, gli analgesici maggiori, i blocchi simpatici con metodiche mediche o chirurgiche, "scavengers" dei radicali liberi, i corticosteroidi per via sistemica e la calcitonina di salmone.

Quella dei bisfosfonati è la classe farmacologica che sembra offrire le maggiori garanzie di efficacia. Il loro razionale d'impiego fa riferimento all'efficacia analgesica nel trattamento di patologie scheletriche quali il M. di Paget e la malattia metastatica scheletrica e più recentemente dalla dimostrazione che tali farmaci interferiscono positivamente con l'edema midollare osseo. Negli ultimi anni sono comparsi diversi studi che sembrano dimostrare l'efficacia dei bisfosfonati somministrati per via venosa a dosaggi elevati. Il neridronato è la molecola che più recentemente ha offerto dimostrazioni di efficacia. I dati di un recente protocollo policentrico italiano appena pubblicato hanno confermato la validità di tale

strategia terapeutica. 82 pazienti con CRPS-I di mano o piede sono stati trattati con 4 infusioni di neridronato 100 mg eseguite ogni 2 giorni o placebo. Dopo 20 giorni dall'inizio della terapia i valori della scala analogica visiva (VAS) si sono ridotti in modo significativo nel gruppo trattato con neridronato fino alla completa risoluzione della sintomatologia dolorosa che si mantiene nel tempo. Neridronato ha dimostrato di possedere un profilo d'efficacia in grado di indurre nell'arco di 40 giorni un significativo miglioramento sia della sintomatologia dolorosa che delle altre manifestazioni cliniche della malattia.

- Tran de QH et al Can J Anesth 2010; 57: 149-66
- Varenna M, Bisfosonati Yearbook 2012; 137-144
- Varenna M, GIOT 2011; 37: 227-234
- Varenna M, SIOMMMS 2011
- Veldman PHJM, Lancet 1993; 342: 1012-6
- Varenna M, Rheumatology 2013; 52: 534-542

## CONCLUSIONI

Nell'ultimo decennio le metodiche di ricerca più accurate hanno modificato l'architettura patogenetica della SA/CRPS e l'individuazione dei mediatori della neuroflogosi locale e del disturbo del microcircolo ha permesso di chiarire in parte la cascata degli eventi responsabili della malattia. Gli approcci terapeutici oggi a disposizione permettono di interferire con alcune tessere del mosaico degli eventi alla base della malattia; tra questi, i bisfosfonati rappresentano oggi una classe farmacologica con le più evidenti dimostrazioni di efficacia, aprendo a livello speculativo la strada per indagini finalizzate allo studio delle alterazioni fisiopatologiche a carico del tessuto osseo il cui ruolo fondamentale è comprovato dai dati epidemiologici che dimostrano come le lesioni a tale livello rappresentino gli eventi che più frequentemente sono connessi con l'esordio di tale malattia.

## BIBLIOGRAFIA

- Birklein F. Neurosci Lett 2008, 437:199-202
- deMos M, Pain 2007; 129: 12-20
- Fournier RS, Sem Nucl Med 1998; 28:116-23
- Harden RN, Pain Medicine 2013; 14: 180-229
- Goebel A, Rheumatology 2011; 50: 1739-1750
- Groeneweg JG, BMC Musculoskelet Disord 2006; 7:91
- Hamly N, SIOMMMS 2011
- Korompilias AV, Skeletal Radiol 2009; 38: 425-436
- Maihofner C, Eur J Neurol 2010; 17: 649-60
- Marinus J, Lancet Neurol 2011; 10: 637-438
- Gatti D, Therapeutics and Clinical Risk Management 2013;9 139-147
- Muller M, J Orthop Sur Res 17:3-14
- Sabsovich I, Pain 2008; 137:507-519
- Sandroni P, Pain 2003; 103:199-207
- Stanton-Hicks M Pain 1995; 3: 127-133

## Frattura di femore in pazienti anziani: strategia riabilitativa post-operatoria

Oriano Mercante, Anna Gaspari, Lory Polenta, Bianca Brunelli, Flora D'Ambrosio, Alessandro Fié, Patrizia Giacchetti

UOC Medicina Riabilitativa INRCA POR Ancona

**Riassunto.** L'osteoporosi si può definire come un disordine delle ossa scheletriche caratterizzato dalla compromissione della robustezza dell'osso che predispone ad un aumento del rischio di frattura e questo ne è l'aspetto più importante soprattutto per l'alto numero dei casi colpiti nella popolazione anziana. Nell'anziano vi sono fattori aggiuntivi che contribuiscono significativamente all'aumento di incidenza di eventi fratturativi, quali le cadute più frequenti associate a scarse reazioni protettive. Gli interventi in questo campo sono necessari visto che l'osteoporosi e le fratture femorali sono una delle principali cause di disabilità nella popolazione anziana ed hanno un impatto notevole anche in termini di costi sociali. In questo lavoro vengono presentati i dati relativi ai pazienti ricoverati presso la UOC di Medicina Riabilitativa del POR INRCA di Ancona nel periodo 2010-2013. In appendice al lavoro è inoltre allegato il nostro protocollo riabilitativo per la frattura del femore in età geriatrica.

Parole chiave: frattura del femore, valutazione, protocollo riabilitativo

**Abstract.** Osteoporosis can be defined as a disorder of skeletal bones characterized by compromised bone strength that predisposes to an increased risk of fractures. This is the most important aspect especially for the increasing number of cases in the older population. Additional factors contribute significantly to the increase in the incidence of fracture events in the older population, such as falls, which are frequently associated with poor protective pathways. Interventions in this field are required since osteoporosis and hip fractures are a major cause of disability and have a significant impact in terms of social costs. Data on patients admitted to the UOC of Rehabilitation Medicine of the POR INRCA of Ancona in the period 2010-2013 are presented. Our rehabilitation protocol for hip fracture in the elderly is added at the end of the work.

Keywords: hip fracture, assessment, rehabilitative protocol

### OSTEOPOROSI E FRATTURA DEL FEMORE: CENNI EPIDEMIOLOGICI

Uno studio recente della International Osteoporosis Foundation ha stimato che nel 2010 nei 27 paesi dell'Unione Europea 22 milioni di donne e 5.5 milioni di uomini fossero colpiti da osteoporosi (Fonte: Report Osteoporosis in the EU: medical management, epidemiology and economic burden, Arch Osteoporos 2013).

Le proiezioni sull'andamento della malattia inoltre, a causa dei cambiamenti demografici avvenuti nella popolazione prevedono che nel 2025 il numero dei soggetti affetti da osteoporosi passerà dai 27.5 milioni del 2010 a 33.9 milioni di persone con un incremento del 23%.

Complessivamente si stima che il numero di nuove fratture in Europa nel 2010 sia stato di 3.5 milioni casi, con una prevalenza della frattura del femore che resta una delle principali

cause di morbilità e mortalità nella popolazione anziana in particolare di sesso femminile.

Il "life time risk" di frattura del femore nella donna ultracinquantenne è del 17% e questo rischio tende ad aumentare esponenzialmente dopo i 70 anni con una percentuale doppia nelle donne rispetto agli uomini. (Rossini M. et Al., Incidenza e costi delle fratture di femore in Italia, Reumatismo, 2005; 57(2):97-102).

Si stima che in Italia ogni anno si verifichino tra le 70.000 e le 90.000 fratture del femore. Un'analisi recente dei dati SDO a livello nazionale conferma per l'Italia il trend già evidenziato in Europa con un incremento nel numero dei ricoveri per frattura del femore passato da 82.570 nuovi casi nel 2004 a 87.745 nel 2006. Nella sola regione Marche nell'anno 2011 risultano dimessi 2515 pazienti over 65 con diagnosi di frattura del femore.

Nel 97.2% dei casi il reparto di dimissione risulta essere quello di Ortopedia e/o Traumatologia, che si confermano i reparti di riferimento nella gestione della fase acuta della malattia.

Al contrario, si registra una certa disomogeneità per ciò che concerne il trattamento post-acute con significative differenze nella continuità assistenziale post-ospedaliera nelle diverse aree territoriali.

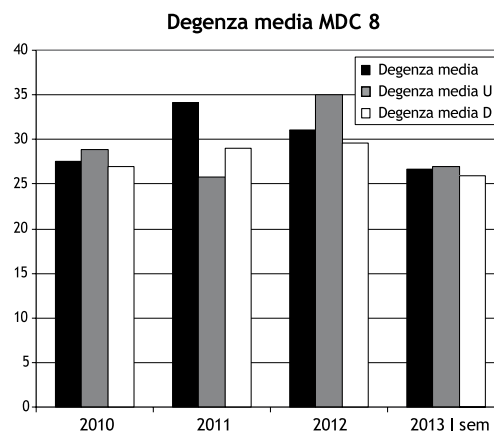
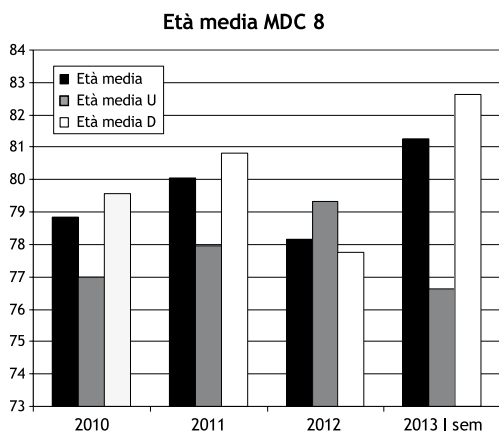
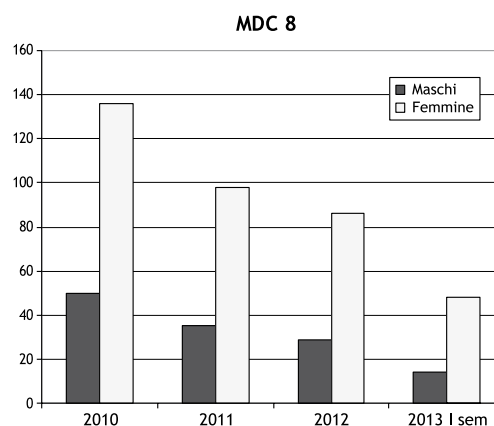
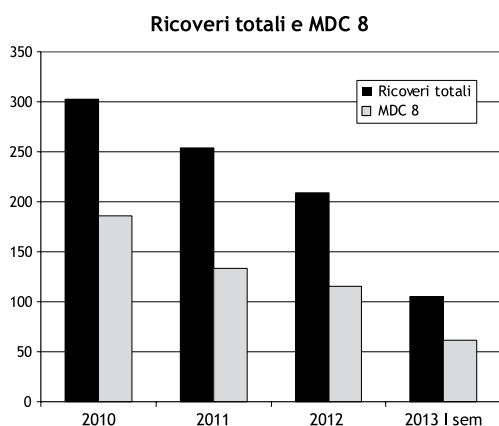
### RISULTATI DELL'ANALISI SUI RICOVERI INRCA ANNI 2010-2013

I dati mostrano il trend dei ricoveri per Mdc 8 in carico alla UOC Medicina Riabilitativa del POR

INRCA di Ancona. I ricoveri per frattura del femore sono cresciuti dal 22% del 2010 al 36%, dato però, quest'ultimo, relativo ai dati registrati nel primo semestre 2013. L'incidenza del sesso femminile su questa patologia è cresciuta negli anni, passando dal 68.6% del 2010 al 81.5% sempre relativo al primo semestre 2013. A questo andamento si correla anche l'aumento dell'età media dei ricoverati per Mdc8 (passata dal 79% del 2010 al 81.3% del 2013). Gli interventi totali di osteosintesi sul totale delle fratture sono stati pari a 56.4% per le donne e 51.7% per gli uomini nell'intero periodo considerato (2010-2013).

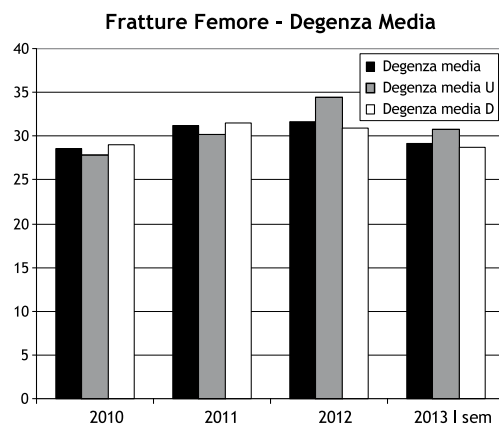
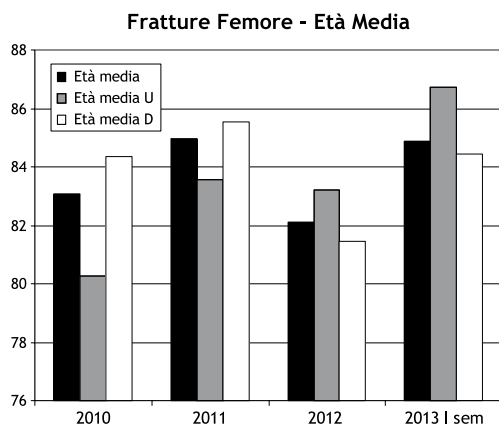
Tab.1 Dati descrittivi dei ricoveri per sesso, età e degenza media (anni 2010-2013)

Anno	Ricoveri	Mdc 8	Maschi	Femmine	Età media	Età media U	Età media D	Degenza media	Degenza media U	Degenza media D
2010	303	186	50	136	78,86	76,98	79,55	24,34	22,32	25,08
2011	254	133	35	98	80,06	77,94	80,81	27,57	26,85	27,83
2012	209	115	29	86	78,15	79,31	77,76	28,01	29,31	27,58
2013_I	105	62	14	48	81,27	76,64	82,65	27,91	25,64	28,58



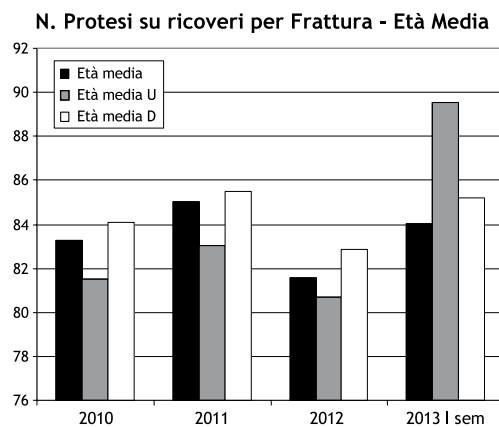
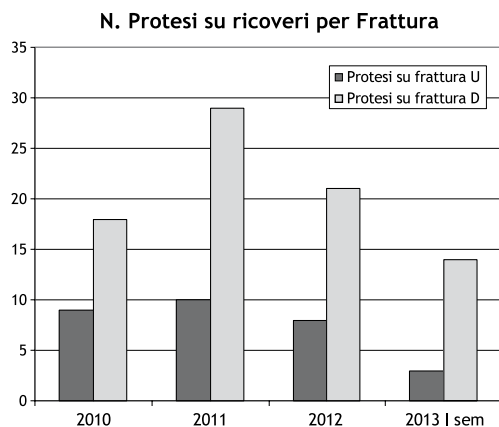
Tab.2 Frattura del femore per sesso, età e degenza media (anni 2010-2013)

Anno	Fratture femore	Maschi	Femmine	Età media	Età media U	Età media D	Degenza media	Degenza media U	Degenza media D
2010	67	21	46	83,09	80,28	84,36	28,59	27,80	28,95
2011	80	19	61	84,98	83,54	85,55	31,25	30,21	31,57
2012	65	15	50	82,11	83,23	81,47	31,69	34,46	30,86
2013_I	38	7	31	84,88	86,74	84,46	29,10	30,71	28,74



Tab.3 Protesi su frattura per sesso, età e degenza media (anni 2010-2013)

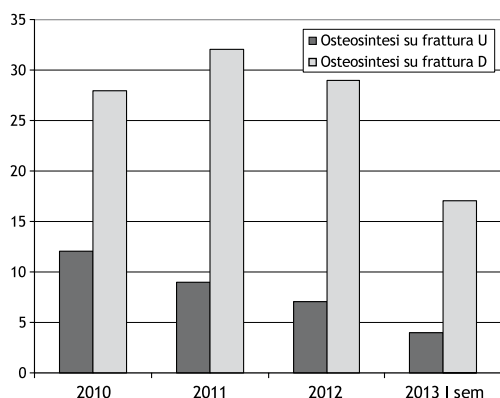
Anno	Protesi su frattura U	Protesi su frattura D	Età media	Età media U	Età media D	Degenza media	Degenza media U	Degenza media D
2010	9	18	83,24	81,53	84,10	27,59	28,88	26,94
2011	10	29	85,04	83,03	85,51	34,12	25,8	29,06
2012	8	21	81,54	80,67	82,84	31,13	35	29,66
2013_I	3	14	84,04	89,54	85,18	26,64	27	25,92



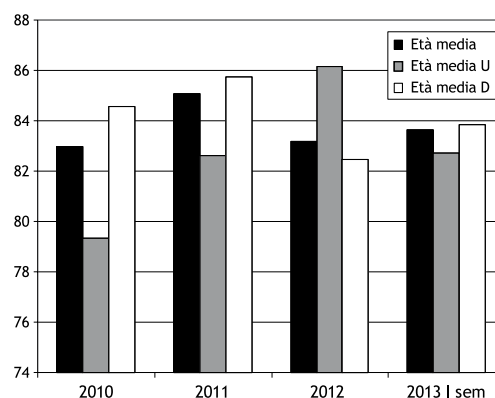
Tab.4 Osteosintesi su frattura per sesso, età e degenza media (anni 2010-2013)

Anno	Osteosintesi su frattura U	Osteosintesi su frattura D	Età media	Età media U	Età media D	Degenza media	Degenza media U	Degenza media D
2010	12	28	82,98	79,35	84,54	29,27	27,00	30,25
2011	9	32	85,06	82,63	85,74	34,12	35,11	33,84
2012	7	29	83,16	86,14	82,44	32,13	33,85	31,72
2013_I	4	17	83,65	82,71	83,87	31,09	31,25	31,05

N. Osteosintesi su ricoveri per Frattura



N. Osteosintesi su ricoveri per Frattura - Età Media



Tab.5 Frattura del femore: variazione dei punteggi FIM per sesso (anni 2010-2013)

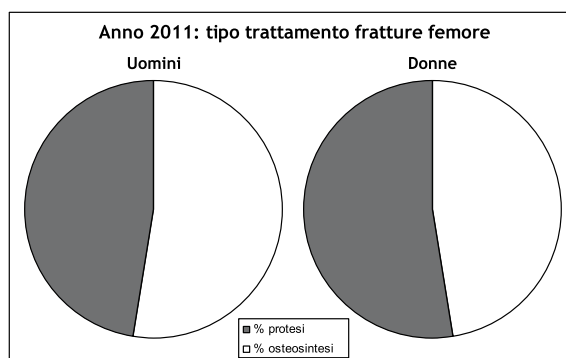
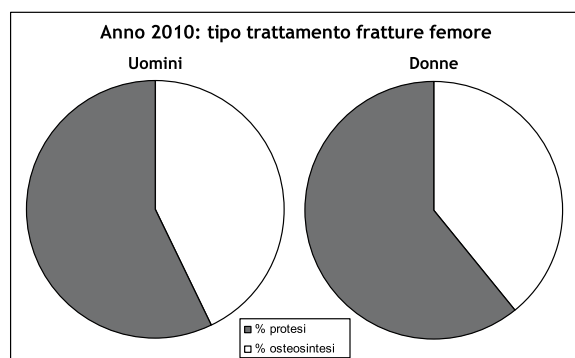
Anno	Fratture FIM media ingresso	Fratture FIM media uscita	Fratture guadagno medio FIM	Fratture FIM media ingresso U	Fratture FIM media uscita U	Fratture guadagno medio FIM U	Fratture FIM media ingresso D	Fratture FIM media uscita D	Fratture guadagno medio FIM D
2010-2013_I	65,22	81,85	16,62	63,75	80,63	16,87	65,66	82,21	16,54

Tab.6 Osteosintesi: variazione dei punteggi FIM per sesso (anni 2010-2013)

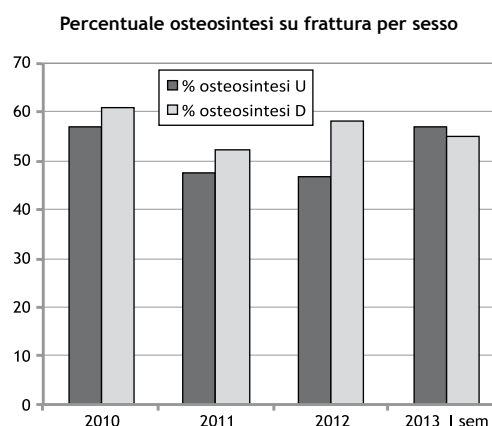
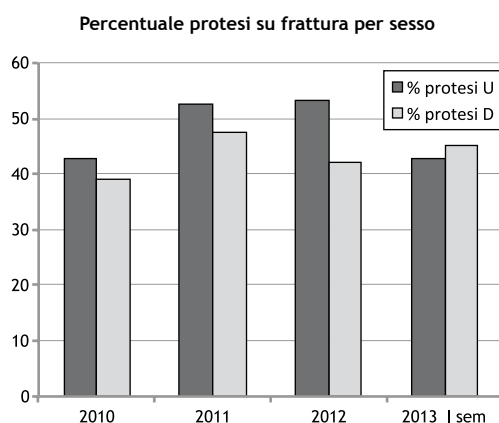
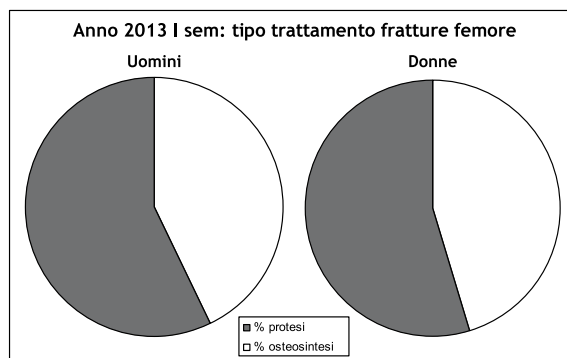
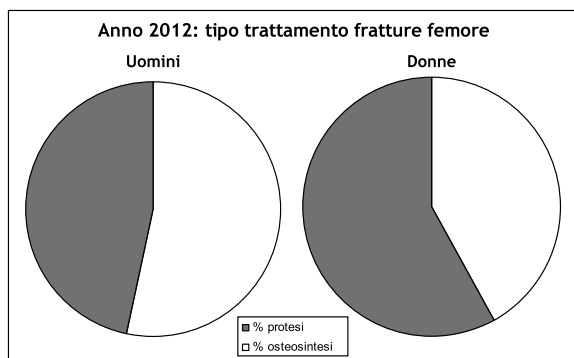
Anno	Osteosintesi FIM media ingresso U	Osteosintesi FIM media uscita U	Osteosintesi guadagno medio FIM U	Osteosintesi FIM media ingresso D	Osteosintesi FIM media uscita D	Osteosintesi guadagno medio FIM D
2010-2013_I	66,11	85,51	19,40	63,80	81,29	17,49

Tab.7 Protesi: variazione dei punteggi FIM per sesso (anni 2010-2013)

Anno	Protesi FIM media ingresso U	Protesi FIM media uscita U	Protesi guadagno medio FIM U	Protesi FIM media ingresso D	Protesi FIM media uscita D	Protesi guadagno medio FIM D
2010-2013_I	61,64	76,26	14,62	68,073	83,44	15,36







La valutazione del grado di autonomia effettuata mediante l'utilizzo della scala FIM (Functional Independence Measure) mostra un recupero medio di 16,62 punti al termine del ricovero. Nei pazienti sottoposti ad osteosintesi il recupero medio risulta maggiore per gli uomini che per le donne, rispettivamente pari a 19,40 e 17,49. Nel caso di protesi invece, il recupero medio degli uomini risulta pari a 14,62, quello delle donne a 15,36 in media.

## CONCLUSIONI

I ricoveri per frattura rappresentano la maggioranza dei ricoveri nella nostra unità operativa ancorché con percentuali variabili nel corso degli anni. Si evidenzia una prevalenza femminile (più del doppio) delle fratture di femore compatibile con la maggior frequenza di osteorarefazione nel sesso femminile. Non esistono invece differenze significative sull'età media e sulla durata della degenza tra i due sessi. Si evidenzia un trend, non costante nel corso degli anni, per un trattamento preferenziale con osteosintesi nelle donne, ma ovviamente tale dato andrebbe confrontato con la sede della frattura, a cui non possiamo al momento risalire. Per esperienza questo potrebbe significare una maggiore frequenza di

fratture diafisarie nelle donne. Anche i punteggi FIM di ingresso ed uscita ed il guadagno medio di punti FIM non si differenziano significativamente tra i due sessi, ancorché sembri esservi un miglior punteggio FIM in uscita per gli uomini osteosintetizzati mentre l'inverso succede per le protesi.

In conclusione la frattura di femore rappresenta una rilevante casistica nell'ambito dei reparti di Medicina Riabilitativa. Il protocollo Riabilitativo attuato rappresenta un valido ausilio per il recupero funzionale dei pazienti di entrambi i sessi.

## BIBLIOGRAFIA

- Report Osteoporosis in the EU: medical management, epidemiology and economic burden, Arch Osteoporos 2013
- Rossini M., Piscitelli P., Fitto F., Camba P., Angeli A., Guida G., Adami S., Incidenza e costi delle fratture di femore in Italia, Reumatismo, 2005; 57(2):97-102.
- Tarantino U., Capone A., Planta M. et Al., The incidence of hip, forearm, humeral, ankle, and vertebral fragility fractures in Italy. results from a 3-years multicenter study, Arthritis Res. Ther. 2010; 12. : R226. Epub 2010 Dec 29.

## Protocollo Riabilitativo INRCA

## FRATTURA DI FEMORE IN ETA' GERIATRICA

LA PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE CON  
FRATTURA DI FEMORE

La menomazione e disabilità da patologia traumatica o degenerativa dell'estremo prossimale del femore nel paziente anziano rappresentano un settore di intervento ben consolidato della medicina riabilitativa e costituiscono una elevata percentuale delle cause di ricovero in una U.O. di medicina riabilitativa intensiva. La presa in carico del paziente avviene con la predisposizione del progetto riabilitativo individuale definito come l'insieme delle proposizioni, elaborate dall'equipe riabilitativa coordinata dal medico responsabile. Con il progetto si pianificano gli interventi di tipo sanitario, sociale, educativo e la loro integrazione lungo il percorso riabilitativo con l'individuazione delle figure che si devono fare carico dei singoli aspetti.

Il programma riabilitativo coinvolge il paziente dall'immediato postoperatorio alla dimissione. L'esito dell'intervento riabilitativo è fortemente influenzato dallo stato mentale, dalla mobilità e dalla funzionalità del paziente prima dell'infortunio che rappresentano, quindi, elementi predittivi dell'esito stesso e possono essere utilizzati come parametri per valutare il tipo di programma riabilitativo da impostare e individuare le potenzialità da sfruttare. Per il paziente operato per la frattura del femore deve essere quindi predisposto un programma riabilitativo che tenga conto della molteplicità di problemi presenti nella persona anziana che subisce questo tipo di trauma. Inizialmente l'impegno maggiore deve essere rivolto al ripristino della deambulazione e delle attività della vita quotidiana (ADL) come ad esempio i passaggi posturali ed i trasferimenti, la possibilità di vestirsi e di occuparsi della propria igiene personale.

Il programma riabilitativo ha l'obiettivo di consentire il rientro del paziente al proprio domicilio nelle migliori condizioni di sicurezza e di indipendenza funzionale nei limiti consentiti dalle limitazioni temporanee collegate al tipo di intervento chirurgico subito, alle indicazioni di carico e all'uso di ausili. L'intervento riabilitativo deve essere il più precoce possibile al fine di prevenire e contrastare i rischi legati all'intervento chirurgico e all'immobilizzazione dei pazienti anziani, come la trombosi venosa profonda, le piaghe da decubito e limitare così le complicanze polmonari. Le problematiche a

cui va incontro il paziente operato per la frattura del femore possono essere raggruppate sotto tre diverse dimensioni secondo la classificazione ICDH1:

- **menomazione**
- **disabilità**
- **handicap**

La **menomazione** è la perdita della funzione anatomica, fisiologica, psicologica derivante dal danno organico e si identifica nel deficit circolatorio, articolare, muscolare e nel dolore. La **disabilità** è la riduzione parziale o totale della capacità di eseguire un'attività nel modo o nei limiti considerati normali per un essere umano ed è rappresentata dalla difficoltà nella combinazione delle varie fasi del passo, nel carico e nel cammino.

L'**handicap** è lo svantaggio sociale risultante da un danno o da una disabilità che limiti o impedisca l'adempimento di un ruolo normale in rapporto all'età, al sesso, a fattori sociali e culturali. Esiste infatti una situazione di svantaggio temporaneo per il paziente, rappresentata dalla difficoltà a svolgere le normali attività di vita quotidiana e la cura della propria persona. Per raggiungere l'obiettivo del recupero dell'autonomia occorre che intorno al paziente agisca tutto il team interprofessionale costituito dal medico fisiatra, dal fisioterapista, dall'infermiere professionale, dall'OSS e dal care-giver.

**MENOMAZIONE**

Per quanto riguarda la menomazione, deve essere effettuata la valutazione della stessa e stabilito un programma riabilitativo.

**Valutazione**

La menomazione dell'articolazione dell'anca dal lato della frattura relativamente al dolore, all'escursione articolare e ad alcuni aspetti della deambulazione viene misurata con la scala di Merle D'Aubigné.

SCALA MERLE D'AUBIGNE' (ANCA)							
DOLORE	data						
permanente e molto intenso		0	0	0	0	0	0
molto intenso, disturbante il sonno		1	1	1	1	1	1
molto intenso durante la deambulazione limitante alcune attività		2	2	2	2	2	2
forte ma sopportabile, limitante alcune attività		3	3	3	3	3	3

minimo durante la deambulazione, cessante al riposo		4	4	4	4	4	4
minimo, incostante durante la deambulazione, non limitante alcuna attività		5	5	5	5	5	5
nessun dolore		6	6	6	6	6	6
<b>DEAMBULAZIONE</b>							
impossibile		0	0	0	0	0	0
possibile solo con l'ausilio di stampelle		1	1	1	1	1	1
possibile solo con l'ausilio di due bastoni		2	2	2	2	2	2
possibile per meno di un'ora con l'ausilio di un bastone; senza bastone, possibile solo con grande difficoltà		3	3	3	3	3	3
possibile per un ora o più con l'ausilio di un bastone; per un breve periodo di tempo senza (zoppicando)		4	4	4	4	4	4
minimo zoppicamento, deambulazione illimitata con l'ausilio di un bastone		5	5	5	5	5	5
deambulazione illimitata senza supporti		6	6	6	6	6	6
<b>ARTICOLARITA'</b>							
anchilosi in posizione insoddisfacente		0	0	0	0	0	0
anchilosi in posizione soddisfacente		1	1	1	1	1	1
flessione <40°, abduzione =0°		2	2	2	2	2	2
flessione di 40-60 gradi		3	3	3	3	3	3
flessione di 40-80 gradi		4	4	4	4	4	4
flessione 80-90 gradi, abduzione >25 gradi		5	5	5	5	5	5
flessione >90 gradi, abduzione >25 gradi		6	6	6	6	6	6
TOTALE (n/18)							

Questa scala, rapidamente e con sufficiente approssimazione, esamina due aspetti della menomazione (dolore ed escursione articolare) ed uno della disabilità/handicap (deambulazione) con valori di gravità decrescente da 6 a 0 per ogni aspetto, cosicché un punteggio globale inferiore a 9 è insoddisfacente ed uno superiore a 15 è ottimo. Per la misurazione della forza si può usare la classica Medical Council Research con punteggio da 0 (assenza di contrazione muscolare) a 5 (forza muscolare normale).

Di norma vengono testati i muscoli glutei, il quadricipite e gli abduttori.

#### Valutazione Forza Metodo MRC

Muscolo/ Segmento	Data/ Firma ft									Legenda
										F0= Nessuna contrazione muscolare F1= Contrazione visibile, nessun movimento F2= Movimento attivo incompleto, solo sul piano orizzontale in assenza di gravità F3= Movimento attivo completo, contro gravità F4= Movimento attivo contro resistenza (±) F5= Forza normale

#### Programma Riabilitativo

Il programma riabilitativo si basa su provvedimenti di tipo generale, sulla prevenzione del deficit circolatorio, articolare e muscolare. Obiettivi principali del trattamento riabilitativo sono:

- prevenire i disturbi circolatori e le complicanze possibili come le tromboflebiti e gli edemi da stasi;
- ridare all'articolazione dell'anca i possibili gradi di libertà evitando di evocare il dolore;
- migliorare il reclutamento e il trofismo dei muscoli dell'anca e del ginocchio.

#### Provvedimenti generali

Per i primi giorni dopo l'intervento, ancora nel reparto di ortopedia, il paziente deve essere posizionato a letto in maniera corretta con un cuscino sotto l'arto operato che mantenga l'anca, solo per i primi giorni, in leggera flessione, per ridurre la tensione muscolare, il dolore e per prevenire edemi da stasi e con cuscini posti sotto il gran trocantere che riducano l'atteggiamento in extrarotazione.

#### Deficit circolatorio

Già nell'immediato post-operatorio, si consiglia l'uso di un bendaggio elastico-compressivo, per entrambi gli arti inferiori, sostituito in seconda giornata da calze elastiche lunghe. Verranno inoltre fatti eseguire al paziente esercizi di mobilizzazione attiva dell'arto inferiore non operato ed esercizi di entrambe le articolazioni tibio-tarsiche e dei piedi. Si associa anche una terapia antitrombo-embolica di competenza medica.

#### Deficit articolare

In prima giornata si inizia con una mobilizzazione passiva dell'anca in tutti i gradi di libertà non superiore ai 90° per la flessione, ai 20° per abduzione e adduzione e ai 15° per l'extrarotazione. Inoltre, al fine di ridurre la rigidità articolare, si possono impiegare, fin dal secondo

giorno, esercizi di primo grado di tipo conoscitivo che prevedono movimenti dell'arto operato lungo traiettorie grafiche. Allo stesso scopo, dalla terza giornata, per contrastare una eventuale contrattura in flessione, si eseguono esercizi di stretching dei muscoli flessori e, contemporaneamente, si riducono i cuscini di posizionamento in flessione fino alla loro completa eliminazione in quinta giornata. Dopo la prima settimana dall'intervento si aggiungono esercizi di mobilizzazione articolare passiva e attiva assistita. Si ricorda che, per consentire una deambulazione corretta, a livello dell'articolazione dell'anca sono sufficienti 40° di flessione, 15° di estensione, 5° di adduzione e 7° di abduzione e infine 10° di extrarotazione e 5° intrarotazione.

### Deficit muscolare

Il lavoro attivo volto a migliorare il trofismo e la forza muscolare prevede, sin dalla prima giornata, contrazioni isometriche dei muscoli quadricipite, glutei, bicipite femorale e tricipite surale che il paziente ripeterà più volte in maniera autonoma, ove possibile. In seconda giornata si aggiungono stimoli percettivi che combattano o prevenano la deafferentazione funzionale anch'essa responsabile dei disturbi trofici e in terza giornata si iniziano esercizi isotonicici e contro resistenza progressiva per il recupero dell'equilibrio muscolare, in particolare:

- dei muscoli addominali e del tronco per contrastare l'antiversione del bacino;
- del muscolo grande gluteo per il recupero dell'estensione spesso compromessa;
- dei muscoli piccolo e medio gluteo per la statica della pelvi e per una deambulazione senza oscillazioni e incertezze;
- dei muscoli biarticolari (ischio crurali e retto femorale) per la stabilizzazione dell'anca e del ginocchio nell'impatto con il terreno, ricercando la loro sinergia di contrazione.

Il lavoro muscolare si arricchirà di ulteriori proposte quando il paziente potrà assumere la stazione seduta e successivamente in sesta-settima giornata la stazione eretta e il carico sfiorante, nei casi in cui quest'ultimo è concesso. Se è presente o compare il dolore occorre indagarne le cause. Ove questo non risulti legato a problemi di infezione o di tenuta della protesi, della endoprotesi o dei mezzi di sintesi, è utile intervenire con paracetamolo o FANS associati a terapia fisica strumentale a base di TENS.

### DISABILITA'

Per valutare il grado di incapacità a eseguire

un'attività (disabilità) e stabilire poi il successivo programma riabilitativo viene somministrata la scala FIM, in particolare la FIM motoria che esplora, con un punteggio crescente di abilità da 1 a 7, le dimensioni della cura della persona, del controllo sfinterico, della mobilità e della locomozione.

ITEM FIM	Operat resp.	Punteggio	Firma Op.
<b>CURA DELLA PERSONA</b>			
A- NUTRIRSI	I		
B- RASSETTARSI	I		
C- LAVARSI	I		
D- VESTIRSI (Vita in su)	I		
E- VESTIRSI (Vita in giù)	I		
F- IGIENE PERINEALE	I		
<b>CONTROLLO SFINTERICO</b>			
G- VESCICA	I		
H- ALVO	I		
<b>MOBILITA'-TRASFERIMENTI</b>			
I- LETTO/SEDIA/CARROZZINA	FT		
J- W.C.	FT		
K- VASCA O DOCCIA	FT		
<b>LOCOMOZIONE</b>			
L - CAMMINO/CARROZZINA	FT	cm cr	
M - SCALE	FT		
<b>Totale Items Motori</b>			
<b>COMUNICAZIONE</b>			
N - COMPRESIONE	M/L*	u v	
O - ESPRESSIONE	M/L*	v nv	
<b>CAPACITA' RELAZIONALI/COGNIT.</b>			
DATA			
P - RAPPORTO CON ALTRI	M/L*		
Q - SOLUZIONE DI PROBLEMI	M/L*		
R - MEMORIA	M/L*		
Totale Items Cognitivi			
<b>PUNTEGGIO FIM TOTALE</b>			

Obiettivi della rieducazione sono:

- riprogrammazione della fase oscillante del passo;
- recupero quantitativo e qualitativo del carico sull'arto operato;
- riduzione dei compensi e ottimizzazione della deambulazione;
- rieducazione alle ADL.

### Programma riabilitativo

La rieducazione al cammino deve riguardare entrambi gli arti e il bacino al fine di far apprendere al paziente un corretto schema deambulatorio. In assenza di carico il paziente, posto davanti ad uno specchio quadrettato, impara a mantenere il carico sul lato sano e a controllare i compensi di inclinazione, rotazione del tronco e risalita dell'emibacino. Contemporaneamente dal lato operato si

procede alla riprogrammazione della fase oscillante del passo tramite esercizi percettivo-motori globali, effettuati utilizzando piste su piani orizzontali e inclinati



Inizialmente per l'educazione alla stazione eretta bipodalica si ricerca l'appoggio corretto e il controllo della stabilità dell'arto operato con gli esercizi di carico eseguiti in stazione eretta con appoggio laterale o bilaterale a seconda della stabilità del paziente: dapprima si invita quest'ultimo a spostare il peso del proprio corpo da un piede all'altro in direzione latero-laterale, in un secondo momento lo spostamento del carico viene effettuato in direzione antero-posteriore, dopo aver portato prima un piede e poi l'altro in appoggio anteriore.



Qualora lo stato cognitivo e le condizioni generali del paziente lo consentono, gli esercizi di carico possono essere eseguiti tramite l'uso delle bilance e/o della pedana stabilometrica che, attraverso un feed-back visivo, permette la correzione degli atteggiamenti posturali asimmetrici di compenso del bacino e della colonna. Deve essere valutata l'opportunità di compensare un'eventuale eterometria degli arti inferiori per evitare un sovraccarico dell'arto operato.



In questa fase può essere iniziata la deambulazione a carico sfiorante con l'ausilio di un deambulatore, inizialmente con appoggio brachiale e poi due ruote e due punte; successivamente, quando il paziente ha acquisito una discreta stabilità di bacino e un controllo limitato di carico sull'arto operato, si

può passare, ove possibile, all'uso di due bastoni canadesi attuando dapprima la marcia a due tempi e in seguito lo schema a quattro punte.



Quando si è ottenuto il carico sull'arto operato senza basculamento del bacino si può eliminare il bastone omolaterale all'arto operato.

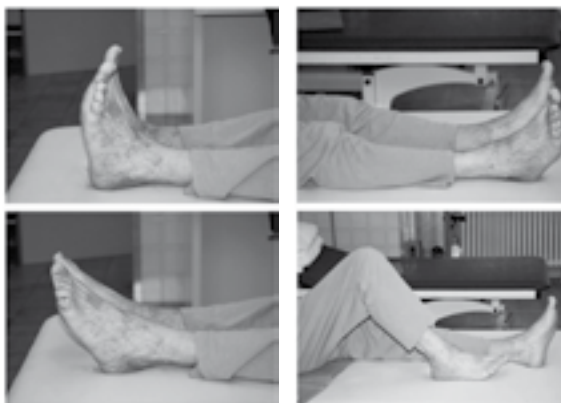
Il secondo bastone va abbandonato più tardivamente e il momento in cui si può concedere il carico non protetto è, per esempio, quando il paziente cammina "dimenticando" il bastone. Ovviamente tutto quanto detto finora circa l'abbandono del deambulatore ed eventualmente del secondo bastone è strettamente collegato e dipende dallo stato cognitivo del paziente e dalle modalità di cammino precedenti la frattura. Contemporaneamente si istruisce il paziente all'uso delle scale con schemi di complessità crescente che egli utilizzerà in funzione delle sue momentanee possibilità; inizialmente si utilizza lo schema a passo semplice con appoggio al corrimano e assistenza da parte del terapeuta, successivamente, se possibile, quello a passo alternato con uno schema il più vicino possibile a quello fisiologico, cosa peraltro difficile da raggiungere nel caso di pazienti molto anziani.



L'iter riabilitativo che porta il paziente alla deambulazione con i bastoni dura in media circa due settimane. Tuttavia, nella progressione degli esercizi occorre tenere in considerazione le condizioni generali del paziente, l'età, la comparsa o la presenza di dolore, la risposta individuale all'esercizio terapeutico, tutti fattori che possono influire sui tempi di recupero. Nel contempo il paziente viene sottoposto a esercizi aventi come obiettivo il recupero generale dell'apparato locomotore, stimolazioni sulle reazioni d'equilibrio e di postura per prevenire il rischio di una nuova caduta, addestramento alle ADL.

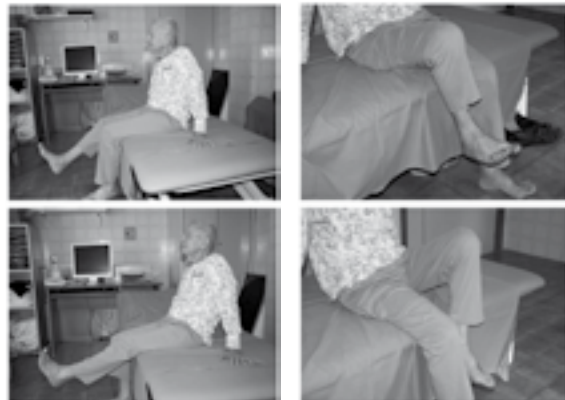
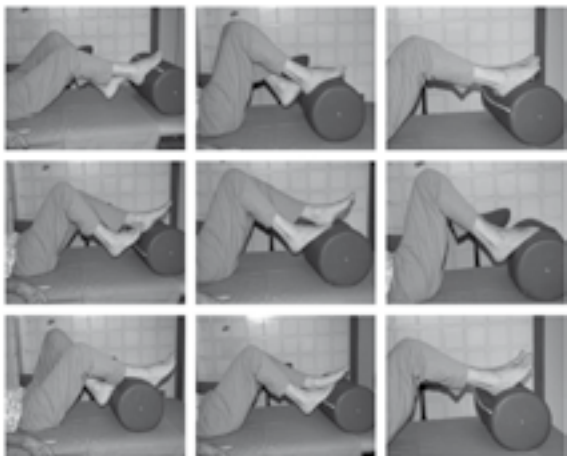
#### *Mobilizzazione attiva e attiva assistita degli arti inferiori ed esercizi di coordinazione*

Riguarda gli arti, sia superiori che inferiori, nei vari piani dello spazio e per tutto l'arco di movimento consentito allo scopo di mantenere nel tempo articularità, trofismo e forza di questi segmenti corporei.









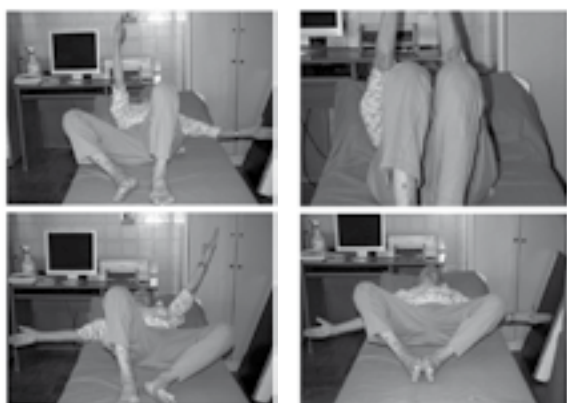
*Esercizi per il controllo dinamico del capo e del tronco*

In stazione eretta con appoggio unilaterale o senza appoggio, piedi paralleli: rotazione, lateroflessione, flessione, estensione del tronco mediante l'utilizzo funzionale degli arti superiori (raggiungere oggetti disposti nelle varie posizioni dello spazio); raccogliere oggetti disposti a una certa altezza da terra e in varie posizioni (destra-sinistra; vicino-lontano eccetera) mediante movimento coordinato flessione del tronco-flessione delle ginocchia.



*Esercizi per il passaggio dalla posizione seduta a quella eretta e viceversa*

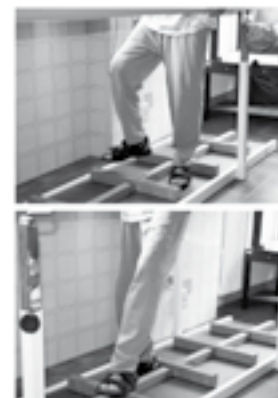
Variando la situazione di partenza e/o di arrivo (altezza del piano del sedile, braccioli o non..) inseriti possibilmente nei vari contesti funzionali (dal letto alla sedia e viceversa, nell'ambiente del bagno eccetera) al fine di ottimizzare l'autonomia in rapporto a questo aspetto della mobilità.







è in decubito laterale sull'arto sano o nei movimenti di rotazione a letto.



### *Esercizi di deambulazione*

Con l'ausilio di un bastone su terreno piano, su terreni in lieve pendenza e su terreni accidentati (presenza di ostacoli di varie dimensioni e forme da superare o da evitare). L'obiettivo è il progressivo passaggio da una deambulazione estremamente facilitata dall'ambiente (terreno piano, assenza di improvvisi ostacoli eccetera) a una deambulazione via via più funzionale e sicura.

Nel caso in cui sia stata impiantata una protesi d'anca si forniscono anche istruzioni da seguire per ridurre la possibilità di una lussazione. Occorre evitare l'assunzione di determinate posizioni dell'arto: l'iperflessione (max 90°), l'intrarotazione e l'adduzione dell'anca. Buona norma è posizionare un cuscino divaricatore quando ci si trova in posizione supina, quando si

In posizione seduta, bisogna fare in modo che l'altezza del sedile sia compatibile con il massimo concesso di flessione o apporre cunei affinché posteriormente la posizione sia leggermente rialzata (posizione declive). Nei primi mesi si deve inoltre evitare di incrociare le gambe, di sedersi su poltrone e divani troppo bassi preferendo l'uso di sedie alte e rigide.

Al trattamento individuale è bene associare un'attività motoria di gruppo perché così i pazienti acquistano maggiore fiducia in se stessi, superano più agevolmente i naturali timori e titubanze, sviluppano i rapporti interpersonali, aumentano la socializzazione e l'iniziativa singola.

All'interno del gruppo, oltre a proporre una serie di esercizi specifici finalizzati al recupero dell'escursione articolare, della forza muscolare e dei pattern locomotori normali, i pazienti vengono guidati dal terapeuta al superamento, per mezzo degli ausili, delle condizioni di svantaggio determinate dal confronto individuo/ambiente domestico.

Le attività proposte nel training riabilitativo sembrano accelerare i tempi di recupero degli appartenenti al gruppo.

## HANDICAP

Nella vita di tutti i giorni il paziente incontra difficoltà a salire e scendere dal letto, ad alzarsi e sedersi sulla sedia, a utilizzare il wc, a gestire il proprio abbigliamento soprattutto per quanto riguarda l'indossare i pantaloni, infilare le calze, calzare e allacciare le scarpe, raccogliere oggetti da terra.

Il letto dovrebbe essere alto almeno 50/60 cm. E' infine opportuno porre il comodino dal lato operato.

Anche il wc dovrà essere alzato di almeno 10 cm usando l'apposito alza-water.

Per l'igiene personale è consigliabile l'uso della doccia anziché la vasca, munendosi di spazzole o spugne con manico lungo.

Per calzare le scarpe (possibilmente comode e senza lacci) o infilare i calzini, è utile l'uso di appositi ausili tecnici quali calzascarpe con manico lungo o infilata-calze.

## PROGRAMMAZIONE DELLA DIMISSIONE

Il paziente può essere dimesso dal reparto di riabilitazione intensiva allorché è autonomo nei passaggi posturali dal letto, è in grado di deambulare con ausili per brevi tratti ed è in grado di usare i servizi con o senza ausili. Se questi criteri non sono soddisfatti o il paziente vive da solo o sono presenti a domicilio barriere architettoniche tali da limitare la sua autonomia, è necessario proseguire il trattamento riabilitativo non in regime ambulatoriale ma di degenza (lungodegenza, RSA).

Al fine di programmare la dimissione si pratica un'educazione del paziente e del care-giver, si valuta la necessità di attivare dei servizi domiciliari, ci si assicura che gli ausili necessari siano stati prescritti e si valutano eventuali interventi dei servizi sociali. Si mette così in atto la cosiddetta "dimissione protetta" ad opera dello stesso team multidisciplinare che si è occupato della gestione del recupero del paziente ricoverato presso il reparto di riabilitazione intensiva, in collaborazione con l'assistente sociale della struttura ospedaliera sede del ricovero.

Alla dimissione, nel caso in cui il paziente rientra al proprio domicilio, viene consigliato un programma di esercizi da eseguire ambulatorialmente e/o da soli a casa, simile a quello appena descritto con l'aggiunta di proposte di attività di vita quotidiana nell'ambito del proprio domicilio; per esempio vestirsi, preparare l'occorrente per il pranzo, riordinare, igiene personale, che richiedano attenzione e che possano servire anche da stimolo significativo per le funzioni cognitive.

Il paziente che compare nelle foto di questo protocollo ha acconsentito, attraverso il consenso informato, alla divulgazione della propria immagine ai fini scientifici e di studio.

Gli ambienti mostrati sono quelli della palestra del reparto di Medicina Riabilitativa dell'INRCA di Ancona.

## Osteoporosi maschile

Letizia Ceccoli<sup>1</sup>, Renata Caudarella<sup>2</sup>, Cristiano Maria Francucci<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UOC di Medicina Riabilitativa INRCA POR Ancona (AN), Gruppo Villa Maria Care & Research San Pier Damiano Hospital Faenza (RA), <sup>2</sup>Fondazione "Ettore Sansavini" per la Ricerca Scientifica ONLUS - Lugo (Ravenna)

**Riassunto.** Nell'uomo l'osteoporosi e le fratture da fragilità sono associate ad elevata morbilità, mortalità e costi sociali. La loro incidenza aumenta in modo esponenziale con l'età, con un picco dopo i 70 anni. Nel 50% dei casi l'osteoporosi maschile è secondaria. Le cause più frequenti sono la terapia cronica con glucocorticoidi, l'ipogonadismo e il consumo di alcol. Per un corretto inquadramento diagnostico il paziente deve essere sottoposto ad un'attenta valutazione clinica e biochimica, che comprende l'esecuzione di esami di primo e secondo livello. La densitometria ossea è la tecnica di elezione nella valutazione della densità minerale ossea (DMO) e dovrebbe essere eseguita in tutti gli uomini con frattura pregressa, cause secondarie di osteoporosi e/o età superiore a 70 anni. Nonostante la definizione di osteoporosi nel maschio sia controversa, ad oggi, si suggerisce come cut-off diagnostico un T-score  $\leq -2.5$  DS rispetto alla media degli uomini giovani adulti. La BMD è un importante indicatore del rischio fratturativo, ma nell'uomo le fratture occorrono spesso in pazienti con massa ossea superiore al valore soglia. Pertanto, per stimare in modo più preciso il reale rischio di frattura del paziente e selezionare i pazienti eleggibili al trattamento, sono stati elaborati algoritmi, quali il FRAX, che tengono in considerazione, oltre al dato densitometrico anche altri fattori di rischio clinici. La terapia dell'osteoporosi deve essere finalizzata alla riduzione del rischio di frattura e prevede un approccio sia non farmacologico (mediante modifiche dello stile di vita, supplementazione con calcio e vitamina D), sia farmacologico. Ad oggi, i farmaci approvati per il trattamento dell'osteoporosi maschile sono alendronato, risedronato, zoledronato, teriparatide, ranelato di stronzio. Tutti hanno dimostrato un'efficacia terapeutica analoga a quella osservata nelle donne in termini di incremento della BMD. Il denosumab è stato recentemente approvato per il trattamento della perdita ossea associata a terapia ormonale ablativa in uomini affetti da carcinoma della prostata ad aumentato rischio di fratture.

Parole chiavi: osteoporosi, uomini, BMD, rischio di frattura, terapia

**Abstract.** Male osteoporosis and fractures are associated with a significant burden in terms of morbidity, mortality, and economic cost. Fracture incidence increases with age, which typically affects men over 70. Secondary causes of osteoporosis play a significant role in pathogenesis and the most frequent are: chronic use of glucocorticoid, hypogonadism and alcohol abuse. The evaluation should include not only a thorough history and physical examination, but also a set of biochemical tests to distinguish between secondary osteoporosis and idiopathic or age-associated osteoporosis. Bone mineral density (BMD) measurement with Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) should be performed in all men over 70, men with low-trauma fractures or affected by secondary causes of osteoporosis. Although there is ongoing controversy regarding densitometric criteria for diagnosis of male osteoporosis, for the time being, a conservative approach is to define male osteoporosis as a T-score below  $-2.5$  below the young adult mean in men. BMD measurements is a good predictor of fracture risk, but most osteoporotic fractures occurring in men for BMD values above the threshold. To improve sensitivity of fracture prediction and to identify patients who can benefit from therapy FRAX algorithm has been developed. It calculates fracture probability from clinical risk factors in conjunction with BMD. Treatment consists both of nonpharmacological (lifestyle factors, calcium and vitamin D supplementation) and pharmacological (most commonly bisphosphonates or PTH) approaches. Alendronate, risedronate, zoledronic acid, teriparatide and strontium ranelate are indicated to increase bone mass in men with osteoporosis, with efficacy similar to that seen in women. Denosumab has been recently approved for men at high risk for fracture receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer.

**Keywords:** osteoporosis, men, BMD, risk fracture, therapy

### EPIDEMIOLOGIA

La prevalenza di osteoporosi e di fratture da

fragilità è maggiore nelle donne, ma tale patologia rappresenta un importante problema

di salute pubblica anche negli uomini. Su un totale di 9 milioni di eventi fratturativi all'anno, circa il 40% si verifica in soggetti di sesso maschile<sup>[1]</sup>. Nonostante questo, l'osteoporosi maschile rimane un'entità sotto-diagnosticata e sotto-trattata<sup>[2]</sup>; infatti, meno del 10% degli uomini, anche se già fratturati, assume terapia antiassorbitiva. Si stima che, a partire dai 50 anni, nell'uomo la massa ossea si riduca dello 0,5-1% all'anno<sup>[3]</sup> e che, analogamente a quanto accade nelle donne, ma con un ritardo di circa 5-10 anni, il rischio di frattura osteoporotica aumenti in modo esponenziale con l'età, raggiungendo un picco di incidenza dopo i 70 anni<sup>[4]</sup>. L'epidemiologia delle fratture femorali sembra essere influenzata dalla razza e dalla distribuzione geografica<sup>[7,8]</sup> con alta prevalenza nel Nord Europa e tra i bianchi del Nord America. Nell'uomo le fratture sono associate a mobilità e mortalità maggiori che nelle donne; infatti il 50% dei pazienti che incorrono in una frattura viene accolto in una struttura riabilitativa e meno del 20% ottiene un recupero funzionale totale<sup>[5]</sup>. Il rischio di rifratturarsi è, inoltre, molto più elevato nel sesso maschile. In particolare, la frattura di Colles è un marker precoce e sensibile di fragilità scheletrica ed è associata, nell'uomo, ad un aumentato rischio di frattura vertebrale e femorale<sup>[6]</sup>.

### PATOGENESI

Spesso l'osteoporosi maschile si manifesta con fratture sintomatiche, specialmente a livello dell'osso trabecolare. Un'osteoporosi primitiva è identificabile nel 50% dei casi: viene definita "idiopatica" quando colpisce uomini di età inferiore a 70 anni e "osteoporosi età-correlata" negli uomini di età superiore ai 70 anni. In accordo con i dati della Mayo Clinic, l'incidenza annua dell'osteoporosi idiopatica in pazienti di età compresa tra 20 e 44 anni sembra essere di soli 4 nuovi casi su 100.000 persone<sup>[7]</sup>. Un ruolo importante nella patogenesi di questa entità clinica sembra attribuibile a fattori genetici, benché specifici geni coinvolti non siano stati ancora identificati. Per quanto riguarda l'"osteoporosi età-correlata", evidenze recenti suggeriscono che fattori quali il declino della funzione gonadica, alterazioni dell'asse GH-IGF-1 e del sistema PTH-vitamina D<sup>[8]</sup>, così come la riduzione del numero e dell'attività degli osteoblasti, possano condizionare la perdita di massa ossea legata all'invecchiamento. In particolare, esistono molti studi che indagano il ruolo degli steroidi gonadici nella regolazione del metabolismo osseo, in specie nel paziente anziano. Sicuramente bassi livelli di estradiolo, al

di sotto di 20 pg/ml (74 pmol/L)<sup>[9]</sup>, sono associati ad una riduzione della DMO e ad un aumento del rischio di frattura di femore (65), mentre i dati relativi all'effetto del testosterone sul rischio fratturativo sono controversi<sup>[10]</sup>. Recentemente, grazie all'impiego della tomografia computerizzata quantitativa, è stata identificata un'importante differenza strutturale tra maschi e femmine. Sembra infatti che nella donna la perdita ossea età-correlata si realizzi con la riduzione del numero delle trabecole ossee, mentre negli uomini vi sia prevalentemente un assottigliamento, con mantenimento del loro numero<sup>[11]</sup>. Nella figura 1 sono riportate le cause di osteoporosi secondaria. Nel maschio le più frequenti sono: l'utilizzo cronico di glucocorticoidi, l'ipogonadismo e il consumo di alcool. La terapia steroidea è responsabile del 16-18% dell'osteoporosi maschile<sup>[7]</sup>.

Fig. 1 Osteoporosi secondarie

Malattie endocrine Ipogonadismo Ipercortisolismo Iperparatiroidismo Ipertiroidismo Iperprolattinemia Diabete mellito tipo I Acromegalia Deficit GH
Malattie apparato gastro-enterico Malattie croniche epatiche Morbo celiaco Malattie infiammatorie croniche intestinali Gastrectomia Intolleranza al lattosio Malassorbimento intestinale Insufficienza pancreatica
Malattie renali Ipercalciuria idiopatica renale Acidosi tubulare renale Insufficienza renale cronica
Malattie ematologiche Malattie mielo e linfoproliferative Mieloma multiplo Mastocitosi sistemica Talassemia
Malattie reumatiche Artrite reumatoide LES Spondilite anchilosante Artrite psoriasica Sclerodermia

Farmaci Glucocorticoidi Chemioterapici Anticonvulsivanti Agonisti e/o antagonisti del GnRH Ciclosporina Diuretici dell'ansa Ormoni tiroidei a dosi soppressive Anticoagulanti
Altre condizioni Broncopneumopatia cronica ostruttiva Anoressia nervosa Emocromatosi Fibrosi cistica Malattie metaboliche del collagene (osteogenesi imperfetta, omocistinuria, Ehlers-Danlos, Marfan ..) Trapianto d'organo Alcolismo Fumo Tossicodipendenza Immobilizzazione prolungata

Il meccanismo principale mediante il quale i glucocorticoidi (Gc) inducono riduzione della BMD è la soppressione dell'attività degli osteoblasti. La perdita di BMD, nei pazienti trattati con Gc, è particolarmente rapida a livello trabecolare nei primi 6-12 mesi di trattamento (fino al 15% annuo) e successivamente si riduce coinvolgendo prevalentemente l'osso corticale (3-5% all'anno), è influenzata dalla malattia di base e risulta essere dose-dipendente. Circa un terzo dei pazienti trattati con Gc sviluppa fratture da fragilità dopo 5 anni di terapia. Tale numero risulta essere considerevolmente più elevato (sino a 20 volte) di quanto atteso sulla base dei valori densitometrici<sup>[12]</sup>.

L'ipogonadismo (sia primitivo che secondario) è segnalato nel 15-20% dei casi di osteoporosi e, specialmente se instauratosi prima della pubertà, comporta un incremento del rimodellamento osseo ed una rapida riduzione della DMO. La terapia di deprivazione androgenica, alla quale vengono sottoposti i pazienti affetti da carcinoma prostatico induce un ipogonadismo severo e aumenta di circa 5 volte il rischio fratturativo rispetto ai soggetti sani della stessa età ed espone i pazienti a un aumento del 13% e del 33% del rischio di frattura rispettivamente a 5 e a 10 anni<sup>[13]</sup>. Infine, l'eccessivo consumo di alcolici è responsabile del 15-20% dei casi di osteoporosi maschile<sup>[14]</sup> e può essere correlato all'aumento della perdita di massa ossea e di incidenza di fratture.

## DIAGNOSI

La densitometria ossea valutata con tecnica DXA è da considerarsi la tecnica di elezione nella valutazione della massa ossea. La valutazione densitometrica è consigliabile in tutti gli uomini di età superiore a 70 anni ed è raccomandata nei pazienti con pregresse fratture, in quelli affetti da cause secondarie di osteoporosi o in coloro che assumono terapie che comportano un rischio di frattura estremamente elevato quali antiandrogeni o glucocorticoidi<sup>[10]</sup>. La densitometria ossea dovrebbe essere eseguita sia a livello della colonna lombare sia a livello del collo e del femore intero. Negli uomini di età superiore ai 65 anni il dato più significativo è quello rilevabile a livello femorale, poiché tale DMO predice meglio il rischio di frattura dell'anca rispetto a quella misurata negli altri siti scheletrici. Inoltre a livello della colonna lombare è possibile una sovrastima per la presenza di fenomeni degenerativi vertebrali<sup>[15]</sup>. Tuttavia va ricordato che, nel caso di un'osteoporosi secondaria ad ipogonadismo, la DMO lombare è maggiormente sensibile rispetto a quella femorale. La misurazione della DMO a livello del polso può essere utile qualora quella effettuata sui tre siti classici sia di difficile interpretazione e nei pazienti con iperparatiroidismo o con cancro alla prostata in deprivazione androgenica<sup>[16]</sup>. Comunque, sebbene la BMD radiale sia predittiva del rischio fratturativo nell'uomo<sup>[17]</sup>, non esistono ad oggi studi che dimostrino che uomini con valori densitometrici compatibili con osteoporosi al polso, ma non a livello degli altri siti scheletrici, rispondano al trattamento.

Attualmente i criteri densitometrici per la diagnosi di osteoporosi nel maschio non si fondano sugli stessi livelli di evidenza disponibili per la femmina. Persistono, infatti, opinioni contrastanti sulla interpretazione della DMO nell'uomo ossia se ci debba basare sui parametri in uso per donne o su parametri specifici per gli uomini. I dati di letteratura estratti da ampi studi di popolazione indicano che, per un dato valore di BMD, il rischio di fratture età-correlato è simile in entrambi i sessi<sup>[18]</sup> e sembrano giustificare, per la definizione di osteoporosi maschile, la stessa soglia diagnostica proposta dall'OMS per le donne ossia un T-score uguale o inferiore a 2,5 DS al di sotto della media di donne giovani adulte. Altri dati, provenienti da studi di coorte, invece, indicano che ci sono differenze di genere e che tali differenze sono influenzate dall'età<sup>[19]</sup>. La Società Italiana dell'Osteoporosi del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS)

suggerisce, al momento, di utilizzare come cut-off diagnostico densitometrico DXA per la definizione di osteoporosi nel maschio di età superiore ai 50 anni un livello di T-score  $\leq -2.5$  DS rispetto alla media dei maschi giovani adulti (12). Analogamente alle donne, si definisce osteopenia un valore di T score compreso tra -1 e -2,5 DS e normale mineralizzazione un T-score  $> -1$ . In accordo con la Società Internazionale di densitometria ossea (ISCD), negli uomini al di sotto dei 50 anni si utilizza lo Z-score per definire la massa ossea “al di sotto del range atteso per età e sesso” qualora tale parametro risulti  $\leq -2.0$  e “entro il range atteso” se  $> -2$  (20). Si raccomanda una morfometria assorbimetrica (MXA), ottenuta con apparecchio DXA, per gli uomini di età superiore agli 80 anni con osteopenia o per i pazienti più giovani con una storia di perdita di altezza superiore ai 6 cm<sup>[21]</sup> o con patologie croniche quali artrite reumatoide, malattie croniche intestinali o broncopatia cronica ostruttiva. Qualora la MXA non sia disponibile o non sia in grado di rilevare le fratture vertebrali, in particolare quelle a livello delle vertebre toraciche più prossimali, o distinguere altre deformità vertebrali non associate a osteoporosi, come l'epifisite vertebrale, è necessario effettuare una morfometria radiologica (MRX) della colonna. Nei pazienti a rischio di frattura deve essere raccolta un'accurata anamnesi riguardante la presenza di familiarità per frattura, la storia di pregresse fratture e cadute, l'assunzione di farmaci e lo stile di vita (intake giornaliero di calcio, livello e tipo di attività fisica, assunzione di alcool, abitudine al fumo). L'esame clinico deve comprendere la valutazione dei dati antropometrici quali l'altezza e il BMI, l'individuazione di segni indicativi di sindromi ereditarie, di cause secondarie di osteoporosi, quali: atrofia testicolare, segni di ipogonadismo, ipertiroidismo, abuso alcolico, ipercortisolismo, malattia ostruttiva polmonare e/o presenza di possibili complicanze dell'osteoporosi (riduzione dell'altezza, cifosi, mal di schiena). Dovrebbero, inoltre, essere verificati l'equilibrio posturale del paziente, la sua mobilità, la presenza di comorbidità, l'esistenza di fattori di rischio per caduta e il grado di fragilità globale del paziente. Per un corretto inquadramento diagnostico dell'osteoporosi, tutti gli uomini con fratture vertebrali e/o bassa DMO devono essere sottoposti a indagini laboratoristiche di primo livello (figura 2) che permettono generalmente di identificare le principali forme di osteoporosi secondaria.

Fig.2 Esami di primo e secondo livello per la diagnosi differenziale dell'osteoporosi

ESAMI DI I LIVELLO	ESAMI DI II LIVELLO
VES	Calcio ionizzato
Emocromo completo	TSH
Protidemia frazionata	Paratormone sierico
Calcemia	25-OH-vitamina D sierica
Fosforemia	Cortisoluria 24 ore
Fosfatasi alcalina totale	Testosterone libero nei maschi
Creatininemia	Immunofissazione sierica e/o urinaria
Calciuria 24h	Anticorpi anti-transglutaminasi
	Esami specifici per patologie associate (es.: ferritina, triptasi etc)

Sulla base di tali referti, dell'anamnesi e dell'esame clinico del paziente possono essere richiesti accertamenti di secondo livello quali la misurazione dei livelli sierici di testosterone e TSH, per escludere la presenza di ipogonadismo e ipertiroidismo, la valutazione della ferritina, per rilevare l'eventuale presenza di emocromatosi o malattia epatica alcolica. Il PTH dovrebbe essere dosato negli uomini con valori sierici anormali di calcio, fosforo, o 25-(OH)-vitamina D, per escludere un iperparatiroidismo primario o secondario. Il dosaggio della cortisolemia dopo test di soppressione a basse dosi o il cortisolo libero urinario delle 24 h può essere indicato qualora vi sia il sospetto clinico di sindrome di Cushing, mentre la determinazione degli anticorpi antitransglutaminasi è utile nel sospetto di celiachia. In carenza di androgeni, i livelli sierici di ormone luteinizzante e la prolattina dovrebbero essere misurati per consentire di distinguere tra ipogonadismo primario e secondario e per rilevare l'eventuale presenza di un prolattinoma. Qualche dubbio rimane sul dosaggio routinario di testosterone libero, il testosterone biodisponibile, SHBG e di estradiolo. Infatti, nonostante l'estradiolo sia un importante regolatore del metabolismo osseo negli uomini, a causa di problemi tecnici e dati normativi limitati, la sua misurazione attualmente è di scarsa utilità nella gestione clinica dei pazienti. In casi particolari ulteriori test possono essere richiesti quali la biopsia ossea per escludere rari casi di mastocitosi sistemica o osteomalacia<sup>[21]</sup>. L'aumento dei markers di turnover osseo al di sopra dei limiti di normalità suggerisce un'accelerata perdita di massa ossea e l'esistenza di patologie scheletriche primitive o secondarie. Il dosaggio dei marcatori di riassorbimento osseo e di neoformazione ossea potrebbero essere utili per monitorare la terapia, verificare la risposta terapeutica e la compliance al trattamento rispettivamente con

antiriassorbitivi e teriparatide, ma il loro uso è condizionato dall'ampia variabilità biologica e di laboratorio ed, inoltre, nell'uomo, non sono presenti ad oggi, dati conclusivi sulla correlazione tra i markers di turnover, la perdita di massa ossea e il rischio fratturativo. Pertanto, ad oggi, la loro reale utilità clinica resta da dimostrare e il loro dosaggio routinario non appare giustificato<sup>[12]</sup>.

## TERAPIA

Il trattamento dell'osteoporosi è finalizzato alla riduzione del rischio di frattura e prevede un approccio sia non farmacologico (stile di vita, supplementi di calcio e vitamina D) che farmacologico. I provvedimenti non farmacologici o l'eliminazione di fattori di rischio modificabili, quali l'abuso di alcol e il tabagismo, dovrebbero essere raccomandati a tutti. In particolare l'intake di calcio giornaliero dovrebbe essere di 1000 mg negli uomini tra i 30 e i 50 anni e di 1200 mg in quelli di età superiore ai 50 anni. Idealmente tale quantitativo dovrebbe essere apportato con la dieta, ma qualora insufficiente, può essere integrato mediante supplementi di calcio per bocca. La supplementazione di colecalciferolo deve essere tale da raggiungere livelli sierici di 25-OH-vitamina D superiori a 30 ng/ml. L'ipovitaminosi D, infatti, è molto frequente negli anziani<sup>[22]</sup> ed è associata ad un aumentato rischio di fratture femorali e non vertebrali<sup>[23]</sup>. L'integrazione di calcio e vitamina D riduce la perdita di massa ossea in particolare negli anziani<sup>[24]</sup>, ma gli effetti sulla riduzione del rischio di frattura sono dubbi. La letteratura disponibile suggerisce che tale supplementazione è più efficace se assunta da uomini con reale deficit di calcio e vitamina D o in terapia con glucocorticoidi, se associata a terapia antiriassorbitiva o anabolizzante e in presenza di buona compliance del paziente<sup>[25]</sup>. Seppur gli studi in merito siano di piccole dimensioni, sembra che un'attività fisica a carico naturale (per esempio una camminata di 30-40 min per sessione, 3-4 volte a settimana) contribuisca ad un aumento della BMD e a una riduzione del rischio di caduta<sup>[26]</sup>. Nei pazienti fragili, a rischio di cadute, dovrebbero essere incoraggiati comportamenti finalizzati ad aumentare la forza muscolare e l'equilibrio e dovrebbe essere riconsiderato l'uso di farmaci potenzialmente in grado di favorire la caduta. Per quanto riguarda l'approccio farmacologico, le cause secondarie di osteoporosi devono essere identificate e trattate in modo appropriato. Condizioni quali la presenza di precedenti fratture osteoporotiche o l'utilizzo

cronico di glucocorticoidi ad alte dosi (es. 7.5 mg/die di prednisone o equivalenti secondo le linee guida della Società Americana di Reumatologia<sup>[27]</sup>) determinano un rischio di frattura così elevato che la decisione di avviare una terapia farmacologica può prescindere dai valori densitometrici. Negli altri casi l'utilizzo di farmaci specifici appare giustificato quando il rischio di frattura è particolarmente elevato. Negli uomini, così come nelle donne, la BMD correla fortemente con il rischio di frattura e uomini con valori di massa ossea inferiori a -2,5 SD rispetto la media di maschi giovani adulti sono candidabili al trattamento tuttavia, utilizzare il solo criterio densitometrico per identificare coloro che possono beneficiare della terapia è troppo restrittivo; esso infatti identifica come a rischio di frattura meno del 10% della popolazione maschile, mentre è noto che il circa il 25% degli uomini va incontro a una frattura dopo i 60 anni e che la maggioranza dei pazienti fratturati presenta valori di T score superiori al valore soglia<sup>[28]</sup>. Esistono altri fattori di rischio clinici quali l'età, le precedenti fratture, le comorbilità che contribuiscono in maniera indipendente dalla DMO alla probabilità di incorrere in un evento fratturativo. Per tale motivo negli ultimi anni sono stati elaborati algoritmi quali il FRAX, che integrano tali fattori di rischio con il dato densitometrico allo scopo di stimare con maggior precisione il rischio globale fratturativo del paziente e di selezionare i pazienti eleggibili al trattamento<sup>[16]</sup>.

Tale concetto è stato assunto dalla National Osteoporosis Foundation americana e più recentemente dall'Endocrine Society europea: per valori di T score compreso tra -1 e -2,5 DS, consigliano di orientare la propria decisione terapeutica sulla probabilità di frattura a 10 anni ottenuta mediante il FRAX, > 20% o > 3% rispettivamente per le fratture osteoporotiche maggiori e per la frattura femorale<sup>[29]</sup>. Anche la SIOMMMS consiglia nelle linee guida italiane<sup>[12]</sup> di ricorrere al FRAX per ottenere un approccio diagnostico e terapeutico dell'osteoporosi più omogeneo, in attesa di validare uno strumento di stima del rischio italiano denominato DeFra. I farmaci approvati per il trattamento dell'osteoporosi maschile primitiva sono meno numerosi rispetto a quelli disponibili per l'osteoporosi post-menopausale e comprendono alendronato, risedronato, zoledronato, teriparatide e ranelato di stronzio. La selezione dell'agente terapeutico deve essere individualizzata in base al tipo di osteoporosi, alla presenza di altri fattori, quali: la storia di fratture, il livello di T-score, le comorbilità

(reflusso gastroesofageo, malassorbimento ...), il costo e la compliance del paziente. I principali studi che supportano l'impiego degli agenti terapeutici indicati nell'osteoporosi maschile sono riportati in tabella 1.

Tab.1 Principali studi dei farmaci approvati nel trattamento dell'osteoporosi maschile

FARMACO	Pz. ARRUOLATI	DURATA STUDIO	OUTCOMES PRINCIPALI	REFERENZA
Alendronato 10 mg/die	241	2 anni	Incremento LS-BMD del 7,1% e FN-BMD del 2,5 %	30
Risedronato 35 mg/sett	284	2 anni	Incremento LS-BMD, TH-BMD e FN-BMD	31
Risedronato 5 mg/die	316	2 anni	Incremento LS-BMD del 6.5%, FN-BMD del 3,2%, TH-BMD del 4.4% Riduzione rischio fratture vertebrali del 61%	32
Zoledronato 5 mg/aa	1199	2 anni	Incremento LS-BMD di 6,1% Riduzione rischio fratture vertebrali del 67%	34
Teriparatide 20 mg/die	437	interruzione precoce (esposizione mediana 11 mesi)	Incremento LS-BMD del 5,9% e FN-BMD del 1,5%	36
Ranelato di stronzio 2g/die	261	2 anni	Incremento LS-BMD, FN-BMD e TH-BMD	40

L'efficacia terapeutica di alendronato e risedronato è stata valutata in pochi trials controllati e randomizzati effettuati su un numero modesto di pazienti e non disegnati per valutare gli effetti del trattamento sulle fratture osteoporotiche come end-point primario. Tuttavia i dati disponibili in letteratura suggeriscono un'efficacia terapeutica nell'uomo analoga a quella osservata nelle donne in termini di riduzione del turnover osseo ed incremento della DMO sia vertebrale che femorale<sup>[30,31]</sup>. Seppur in mancanza di prove conclusive sull'efficacia anti-fratturativa, è stata registrata una riduzione delle fratture negli uomini in trattamento con questi aminobisfosfonati<sup>[30,32]</sup> e anche il profilo di sicurezza si è dimostrato del tutto sovrapponibile a quello osservato nelle donne.

Lo zoledronato è l'unico aminobisfosfonato somministrato per via parenterale che ha ricevuto l'indicazione per l'osteoporosi maschile. Con questa molecola è stato dimostrato un effetto positivo sulla DMO e sul turnover osseo, simile a quello indotto dalla terapia con alendronato settimanale<sup>[33]</sup> e, recentemente, una riduzione significativa delle fratture vertebrali dopo 2 anni di trattamento<sup>[34]</sup>. La sua somministrazione è utile in tutti i casi in cui l'assunzione orale è difficoltosa (pazienti in politerapia, allettati o con difficoltà nella stazione eretta) ed è raccomandabile nei pazienti con una recente frattura di femore poiché riduce significativamente il rischio di un'ulteriore frattura<sup>[35]</sup>. Anche teriparatide ha trovato indicazione nel trattamento dell'osteoporosi maschile e ha dimostrato risultati simili a quelli ottenuti nella donna<sup>[36]</sup>. Dato il suo

costo elevato, nella maggior parte dei Paesi, compresa l'Italia, è considerato un farmaco di seconda linea e viene riservato alle forme più severe. Teriparatide aumenta la massa ossea di più dell'alendronato e riduce il rischio di fratture vertebrali<sup>[37]</sup>. L'efficacia terapeutica sembra mantenersi anche dopo la sospensione del trattamento<sup>[38]</sup>. La terapia anti-riassorbitiva instaurata successivamente a quella anabolica ne amplifica i risultati, mentre la terapia di associazione tra teriparatide e bisfosfonati, ad eccezione dell'acido zoledronico, non sembra essere vantaggiosa<sup>[39]</sup>. Il ranelato di stronzio è stato recentemente approvato in Europa per il trattamento dell'osteoporosi maschile e ha dimostrato efficacia terapeutica in termini di BMD simile a quella ottenuta nell'osteoporosi post-menopausale<sup>[40]</sup>. In un recente studio prospettico di comparazione tra ranelato di stronzio e alendronato settimanale si sono ottenuti incrementi nella BMD a livello lombare e femorale maggiori con il ranelato di stronzio rispetto al bisfosfonato, anche se tale aumento potrebbe essere, in parte, dipendente dagli artefatti indotti dal trattamento<sup>[41]</sup>. Effetti favorevoli dei bisfosfonati e del teriparatide sono stati riportati anche in uomini con osteoporosi secondaria. In particolare in pazienti in terapia cortisonica, il trattamento con bisfosfonati è associato ad un aumento della BMD simile a quello ottenuto nelle donne e ad una riduzione statisticamente significativa nell'incidenza delle fratture vertebrali<sup>[42]</sup>. Anche il teriparatide è indicato nel trattamento dell'osteoporosi indotta da una prolungata terapia sistemica con glucocorticoidi in uomini ad alto rischio di frattura<sup>[43]</sup>. Nei pazienti ipogonadici la



terapia sostitutiva con testosterone (TRT) ha dimostrato di incrementare i livelli sierici sia di estradiolo che di testosterone, prevenire la perdita di massa ossea e migliorare la DMO, soprattutto a livello trabecolare anche se gli studi a lungo termine sono pochi e mancano dati sulla riduzione del rischio di frattura. Qualora il rischio fratturativo sia elevato può essere utile aggiungere al testosterone anche un bisfosfonato o teriparatide. Mancano, invece, prove convincenti dell'efficacia terapeutica della TRT in uomini anziani con parziale deficienza di androgeni e sono controversi i dati riguardanti la sicurezza a lungo termine di tale terapia, come: il rischio di cancro alla prostata e/o complicazioni cardiovascolari. Non è chiaro se l'effetto farmacologico sia mediato dalla stimolazione diretta del recettore androgenico o del recettore estrogenico conseguente alla sua aromatizzazione. La questione è di importanza critica in vista del potenziale utilizzo dei modulatori selettivi degli estrogeni o degli androgeni nell'osteoporosi maschile. Il loro uso non è ancora approvato, ma è già stato dimostrato che il raloxifene riduce il turnover osseo in uomini con bassi livelli di estradiolo e aumenta la DMO nei pazienti affetti da cancro alla prostata sottoposti a terapia di soppressione gonadica<sup>[44]</sup>. Negli uomini in terapia di deprivazione androgenica per cancro della prostata è indicato un trattamento farmacologico per prevenire la perdita di massa ossea e ridurre il rischio di frattura associati all'uso del GnRH agonista, particolarmente in uomini con BMD basale bassa o in cui sono presenti altri fattori di rischio per frattura. Il denosumab, un anticorpo monoclonale in grado di bloccare l'attività RANKL e, quindi, il processo di maturazione degli osteoclasti è stato recentemente approvato per tale trattamento ed è in grado di incidere sia sulla conservazione della BMD sia sulla riduzione del rischio di frattura<sup>[45]</sup>.

Indipendentemente dalla scelta terapeutica attuata la BMD dovrebbe essere rivalutata su tutti e 3 i siti scheletrici dopo 18-24 mesi dall'inizio del trattamento per monitorare la risposta alla terapia. Potrebbe essere utile, a distanza di 3-6 mesi, misurare il turnover osseo utilizzando un marker di riassorbimento osseo nei pazienti trattati con anti-riassorbitivi ed un marker di formazione nei pazienti trattati con anabolizzante per valutarne le modificazioni rispetto al valore pre-terapia, sebbene nell'uomo manchino evidenze che la modifica di tali markers possa rappresentare un surrogato adatto della riduzione del rischio di frattura<sup>[16]</sup>.

## CONCLUSIONI

Nonostante i recenti progressi nello studio della epidemiologia e patogenesi dell'osteoporosi maschile, tale entità clinica rimane sotto-diagnosticata e sotto-trattata. Ulteriori sforzi sono necessari per chiarire il ruolo della valutazione densitometrica nella diagnosi dell'osteoporosi maschile ed identificare gli uomini a maggior rischio di frattura e pertanto meritevoli di trattamento al fine di ridurre la morbilità e la mortalità associate alle fratture osteoporotiche. Sempre maggiori sono le evidenze che l'efficacia antifratturativa dei farmaci utilizzati nell'uomo sia analoga a quella osservata nelle donne. Nuovi farmaci, quali l'odanacatib, gli inibitori della sclerostina e del DKK1 e i modulatori selettivi dei recettori androgenici (SARMs) sono in corso di valutazione e sembrano garantire risultati promettenti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Johnell O., Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006; 17:1726-1733
2. Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2008; 358:1474-82.
3. Higano CS. Understanding treatments for bone loss and bone metastases in patients with prostate cancer: a practical review and guide for the clinician. *Urol Clin North Am*; 2004; 31:331-352
4. Champion JM, Maricic MJ. Osteoporosis in men. *Am Fam Physician* 2003; 67:1521-6
5. Khosla S, Amin S, Orwoll E. Osteoporosis in men *Endocr Rev* 2008; 29(4):441-464
6. Haentjens P, Johnell O, Kanis J et al. Evidence from data searches and life-table analyses for gender-related differences in absolute risk of hip fracture after Colles' or spine fracture: Colles' fracture as an early and sensitive marker of skeletal fragility in Caucasian men. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1933-44.
7. Boonen S, Kaufman, Goemaere S, Bouillon R, Vanderschueren R. The diagnosis and treatment of male osteoporosis: Defining, assessing, and preventing skeletal fragility in men *European Journal of Internal Medicine* 2007; 18:6-17
8. Reed BY, Zerwekh JE, Sakhaee K et al. Serum IGF 1 is low and correlated with osteoblastic surface in idiopathic osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1995; 10:1218-1224
9. Amin S, Zhang Y, Felson DT et al. Estradiol, testosterone, and the risk for hip fractures in elderly men from the Framingham Study. *Am J Med.* 2006; 119(5):426-33
10. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP et al. Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1802-1822
11. Riggs BL, Melton LJ 3rd, Robb RA et al. Population-based study of age and sex differences in bone volumetric density, size, geometry, and structure at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1945-1954
12. Adami S, Bertoldo F, Brandi ML et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis.

- Reumatismo 2009; 61:260-284
13. Malcolm JB, Derweesh IH, Kincade MC et al. Osteoporosis and fractures after androgen deprivation initiation for prostate cancer. *Can J Urol* 2007; 14:3551-3559
  14. Yuan Z, Dawson N, Cooper GS et al. Effects of alcohol-related and disease on hip fracture and mortality: retrospective cohort study of hospitalized Medicare beneficiaries. *Am J Public Health* 2001; 91:1089-1093
  15. Kaufman JM. Osteoporosis in men. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2008; 22 (5): 787-812
  16. Simonelli C, Adler RA, Blake GM et al. Dual energy x-ray absorptiometry technical issues: the 2007 ISCD official positions. *J Clin Densitom* 2008; 11:109-122
  17. Melton 3rd LJ, Atkinson EJ, O'Connor MK et al. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1915-1923
  18. Johnell O, Kanis JA, Oden A et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1185-94.
  19. Cummings SR, Cawthon PM, Ensrud KE et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Groups. BMD and risk of hip and nonvertebral fractures in older men: a prospective study and comparison with older women. *J Bone Miner Res*. 2006 Oct; 21(10):1550-6
  20. Leslie WD, Adler RA, El-Hajj Fuleihan G et al. Application of the WHO classification to populations other than postmenopausal Caucasian women: the 2005 ISCD Official Positions. *J Clin Densitom* 2006; 9:22-30
  21. Bilezikian JP. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3431-4.
  22. Orwoll E, Nielson CM, Marshall LM, et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Group 2009 Vitamin D deficiency in older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1214-1222
  23. Cauley JA, Parimi N, Ensrud KE et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group 2010 Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of hip and nonspine fractures in older men. *J Bone Miner Res* 2010; 25:545-553
  24. Daly RM, Brown M, Bass S, Kukuljan S, Nowson C 2006 Calcium and vitamin D3-fortified milk reduces bone loss at clinically relevant skeletal sites in older men: a 2-year randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 21:397-405
  25. Boonen S, Vanderschueren D, Haentjens P, Lips P. Calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis: a clinical update. *J Intern Med* 2006; 259:539-52.
  26. Kukuljan S, Nowson CA, Sanders KM et al. Independent and combined effects of calcium-vitamin D3 and exercise on bone structure and strength in older men: an 18-month factorial design randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:955-963
  27. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62:1515-1526
  28. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam study. *Bone* 2004; 34:195-202
  29. National Osteoporosis Foundation. Washington, DC, USA: National Osteoporosis Foundation; 2008. *Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*.
  30. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343:604-610
  31. Boonen S, Orwoll ES, Wenderoth D et al. Once-weekly risedronate in men with osteoporosis: results of a 2-year, placebo-controlled, double-blind, multicenter study. *J Bone Miner Res* 2009; 24:719-725
  32. Ringe JD, Farahmand P, Faber H, Dorst A. Sustained efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 2-year study. *Rheumatol Int*. 2009 Jan;29(3):311-5
  33. Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res* 2010; 25:2239-50
  34. Boonen S, Reginster J-Y, Kaufman J-M et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2012; 367:1714-23.
  35. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357:1799-1809
  36. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S et al. The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18:9-17
  37. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 2005; 16:510-6
  38. Leder BZ, Neer RM, Wyland JJ et al. Effects of teriparatide treatment and discontinuation in postmenopausal women and eugonadal men with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:2915-21
  39. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med* 2003; 349:1216-1226
  40. Kaufman, Audran M., Bianchi G et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of osteoporosis in men *J Clin Endocrinol Metab* 2013 Feb; 98 (2): 592-601
  41. Ringe JD, Dorst A, Farahmand P. Efficacy of strontium ranelate on bone mineral density in men with osteoporosis. *Arzneimittelforschung* 2010; 60:267-72
  42. Reid DM, Adami S, Devogelaer J-P, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001; 69:242-7
  43. Saag KG, Shane E, Boonen S et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 Nov 15; 357(20):2028-39
  44. J.-M. Kaufman, J.-Y. Reginster, S. Boonen et al. Treatment of osteoporosis in men *Bone* 2013; 53:134-144
  45. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:745-755

# **Corsi e Congressi di Interesse Riabilitativo**





## La Classificazione ICF - Corso base

### 27 settembre 2013

- 08:30 Registrazione partecipanti - Presentazione corso
- 09:00 Introduzione all'ICF: Realizzazione della classificazione e confronto con i precedenti strumenti di valutazione. Oriano Mercante, Massimo Vallasciani
- 10:00 La Classificazione:
- La struttura
  - Qualificatori, teoria e applicazioni
  - Framework concettuale: il modello bio-psico-sociale. Massimo Vallasciani, Oriano Mercante
- 12:00 Modalità di registrazione della codifica ICF:
- La ICF Checklist
  - Esempio di informatizzazione del sistema ICF. Oriano Mercante, Massimo Vallasciani
- 13,00 Pausa pranzo
- 14:00 ICF Core Sets, Massimo Vallasciani, Oriano Mercante
- 15:00 Applicazione dei concetti dell'ICF a vari casi esemplificativi:
- 1° Caso clinico: persone con disabilità transitoria e minimale
  - 2° Caso clinico: persone in età geriatrica con disabilità multipla e complessa
  - 3° Caso clinico: persone con disabilità psichiche. Oriano Mercante, Massimo Vallasciani
- 16:30 Discussione. Oriano Mercante, Massimo Vallasciani
- 17:00 Questionario di valutazione finale
- Test di gradimento corso
  - Test valutazione docenti
- 17:30 Chiusura corso

## Riabilitazione Cardiologica nel Grande Anziano

### 21-25 ottobre 2013

#### *Prima giornata: Lunedì 21/10*

- 08:30 Registrazione dei partecipanti
- 09:00 Apertura lavori. Oriano Mercante, Roberto Antonicelli
- 10:00 Visione discussione film documentario: "Un cuore per amico", guida audiovisiva per la prevenzione secondaria e la riabilitazione dell'infarto
- 10:30 Strumenti riabilitativi in Riabilitazione Cardiologica. Oriano Mercante
- 11:30 Nozioni di anatomia e fisiologia dell'apparato cardio-circolatorio. Roberto Antonicelli
- 13:00 Pausa pranzo
- 14:00 Fisiopatologia dell'apparato cardio-circolatorio - La Riabilitazione Cardiologica: principi fondamentali. Roberto Antonicelli
- 16:00 Indicazioni della cardiocirurgia nel paziente anziano. Filippo Capestro

#### *Seconda giornata: Martedì 22/10*

- 09:00 Warnings cardiologici fondamentali nel trattamento riabilitativo del grande anziano. Roberto Antonicelli

- 11:00 Presentazione e metodologia di somministrazione delle scale di valutazione.  
Daniela Cingolani
- 13:00 Pausa pranzo
- 14:00 Interpretazione degli esami strumentali. Paola Tamburrini, Lorenzo Pimpini

*Terza giornata: Mercoledì 23/10*

- 09:00 Parte pratica - Esecuzione esami strumentali presso il Servizio di Cardiologia:  
- metodologia di somministrazione degli esami strumentali  
- metodologia di somministrazione:  
- prova da sforzo, ergospirometria, test cardio-polmonare  
Tutors: Paola Tamburrini, Lorenzo Pimpini
- 13:00 Pausa pranzo
- 14:00 Parte pratica - Riabilitazione Cardiologica in UTIC/U.O. Cardiologia/Palestra:  
Programmazione dell'attività riabilitativa negli ambiti ospedaliero e extraospedaliero  
Tutors: Daniela Cingolani, Cinzia Castellani

*Quarta giornata: Giovedì 24/10*

- 9:00 Parte pratica - Training Metabolico  
Il fitness metabolico per il paziente cardiopatico anziano  
Tutor: Anna Cibelli
- 10,00 Parte pratica - Attività infermieristico-riabilitativa in UTIC/U.O. Medicina Riabilitativa:  
attività assistenziale e riabilitativa infermieristica nel grande anziano cardiopatico  
Tutors: Adamo Santamarianova, Barbara Raineri, Pasqua Cannito
- 13:00 Pausa pranzo
- 14:00 Parte pratica - Attività riabilitativa in UTIC/U.O. Cardiologia/Palestra:  
Esecuzione dei programmi di attività riabilitativa Cardiologica  
Tutors: Daniela Cingolani, Cinzia Castellani
- 16:00 L'outcome del grande anziano soggetto a riabilitazione cardiologica. Alessandro Fié

**Quinta giornata: Venerdì 25/10**

- 09:00 Linee guida per una corretta alimentazione nel soggetto cardiopatico grande anziano.  
Anna Rita Costantini
- 11:00 Impatto psicologico nella riabilitazione cardiologica del grande anziano. Anna Vespa
- 12:00 Test finale apprendimento  
Test valutazione del corso  
Test valutazione docenti  
Test valutazione tutors
- 13:00 Chiusura lavori. Oriano Mercante

## **Corso base su mesoterapia ed infiltrazioni**







### **9 novembre 2013**

Relatore: *S. Tesei*

- Cos'è la mesoterapia: quando come e dove farla - farmaci utilizzati e cocktail
- Articolazioni: anatomia, valutazione semeiotica intra-extra-articolare, patologie da stress, infiammatorie e degenerative.
- Farmaci utilizzati per infiltrazioni: indicazioni e controindicazioni.
- Tecnica iniettiva.
- Casi clinici e prove pratiche di tecniche terapeutiche.

**Crediti ECM:** n.11 per Medici di tutte le specializzazioni

## Elenco corsi e congressi

Titolo	Sede	Data	Promosso da
<b>Corso Base ICF</b> info: g.ghetti@inrca.it	INRCA POR Ancona	27 settembre 2013	
<b>41° Congresso Nazionale SIMFER</b> info: www.simfer.it • www.medik.net	Roma	13-16 ottobre 2013	
<b>Riabilitazione Cardiologica nel grande anziano</b> info: g.ghetti@inrca.it	INRCA POR Ancona	21-25 ottobre 2013	
<b>Corso su mesoterapia e infiltrazioni</b> info: www.seres-onlus.org	SERES Onlus Osimo	9 novembre 2013	
<b>Menti Attive            La Ricerca in            Riabilitazione nelle            Marche</b> invio lavori per pubblicazione entro il 31 agosto 2013 info: www.seres-onlus.org	SERES Onlus Osimo	29 novembre 2013	 

con il contributo di:



[www.fisiofitness.eu](http://www.fisiofitness.eu)

**ottobock.** | Soluzioni  
Ortopediche

Ancona - Macerata

[www.ottobock.it](http://www.ottobock.it)



[www.medicalinerehab.com](http://www.medicalinerehab.com)



[www.palestrazenith.it](http://www.palestrazenith.it)



[www.roplusten.com](http://www.roplusten.com)



[www.cbceurope.it](http://www.cbceurope.it)







**Istituto  
di Ricovero  
e Cura  
a Carattere  
Scientifico**

---

HEALTH  
AND SCIENCE  
ON AGING

---

ISBN 978-88-6068-113-3



9 788860 681133