

AGGIORNAMENTO IN TEMA DI

BISFOSFONATI

ORGANO UFFICIALE DEL GIBIS
GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

NUMERO MONOGRAFICO

VIII Congresso Nazionale GIBIS

Pisa, 17-18 maggio 2010

Documenti condivisi dai gruppi di studio

Contributi scientifici

VOL. XI N° 1
SETTEMBRE 2010



GRUPPO ITALIANO
PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

Gruppo Italiano per lo studio dei BISfosfonati

CONSIGLIO DIRETTIVO

PRESIDENTE

Prof. Silvano Adami

*Professore Ordinario
di Reumatologia
Centro Ospedaliero Clinicizzato
Università di Verona
37067 Valeggio sul Mincio (VR)*

CONSIGLIERI

Dott. Francesco Bertoldo

*Ricercatore Universitario
Dipartimento di Scienze Biomediche
e Chirurgiche
Policlinico G. B. Rossi
P.zza L. A. Scuro
37134 Verona*

Dott. Daniele Costi

*Dipartimento di Medicina Interna
e Scienze Biomediche
Università di Parma
Via Gramsci, 14
43100 Parma*

Dott. Luigi Di Matteo

*Dirigente medico II livello
U.O. Reumatologia ASL Pescara
65100 Pescara*

Prof. Paolo Filipponi

*Responsabile del Centro
di Riferimento Regionale
dell'Umbria per l'Osteoporosi
e per le Malattie Metaboliche
dello Scheletro, 06019 Umbertide (PG)*

Prof. Bruno Frediani

*Responsabile Centro Osteoporosi
Istituto di Reumatologia
Università di Siena
53100 Siena*

Dott. Sandro Giannini

*Clinica Medica I
Dipartimento di Scienze Mediche
e Cliniche
Università di Padova
Via Giustiniani, 3
33128 Padova*

Dott. Giuseppe Girasole

*Dirigente medico I livello
U. O. Reumatologia
Ospedale "La Colletta"
Via del Giappone, 10
16011 Arenzano (GE)*

Prof. Giovanni Iolascon

*Ricercatore
Dipartimento di Chirurgia
Ortopedica, Traumatologica
e Riabilitazione
Seconda Università di Napoli
Via De Crecchio, 4
80138 Napoli*

Prof. Claudio Marcocci

*Professore Associato
di Endocrinologia
Dipartimento di Endocrinologia
e Metabolismo
Università di Pisa
Via Paradisa, 2
56124 Pisa*

Prof. Domenico Maugeri

*Professore Associato di Geriatria
Centro per la Prevenzione
e Cura dell'Osteoporosi
Azienda Ospedaliera "Cannizzaro"
Via Messina, 829
95125 Catania*

Prof. Giovanni Minisola

*Direttore dell'Unità Operativa
Complessa di Reumatologia
Azienda Ospedaliera
"San Camillo - Forlanini"
Via Portuense, 332
00148 Roma*

Dott. Ignazio Olivieri

*Direttore del Dipartimento
di Reumatologia della Regione Basilicata
Ospedale San Carlo
di Potenza
e Ospedale Madonna delle Grazie
di Matera
Contrada Macchia Romana
85100 Potenza*

Dott. Maurizio Rossini

*Ricercatore di Reumatologia
Centro Ospedaliero Clinicizzato
Università di Verona
37067 Valeggio sul Mincio (VR)*

Dott. Leonardo Sartori

*Ricercatore
Clinica Medica I
Dipartimento di Scienze Mediche
e Cliniche
Università di Padova
Via Giustiniani, 3
33128 Padova*

Dott. Alfredo Scillitani

*Divisione di Endocrinologia
Casa Sollievo della Sofferenza
San Giovanni Rotondo
71013 Foggia*

COLLEGIO DEI REVISORI DEI CONTI

Dott. Franco Beghè

*Dirigente medico I livello
Ospedale di Imperia
U.O. Medicina Interna
Corso Garibaldi, 90
18100 Imperia*

Dott. Corrado Guidi

*Geriatra
Comune di Lucca
55100 Lucca*

Dott. Ferdinando Silveri

*Reumatologo
Direttore Medico I livello
Clinica Reumatologica
dell'Università di Ancona
60035 Ospedale di Jesi (AN)*

COORDINATORI REGIONALI

C. Cisari (Valle d'Aosta e Piemonte)
M. Bevilacqua (Lombardia occidentale)
C. Trevisan (Lombardia orientale)
D. Gatti (Triveneto occidentale)
A. Venturin (Triveneto orientale)
A. Barone (Liguria)
N. Malavolta (Emilia Romagna)
M. Benucci (Toscana)
M. Sfrappini (Marche)
S. Cristallini (Umbria)
S. Lello (Lazio)
M. Pozzone (Abruzzo)
L. Nocerino (Molise e Campania)
G. Lapadula (Puglia)
R. La Forgia (Basilicata)
G. Varcasia (Calabria)
R. Torre (Sicilia occidentale)
G. D'Avola (Sicilia orientale)
G. Perpignano (Sardegna)

A CURA DEL GIBIS

Segreteria GIBIS
tel. 050.598047 - fax 050.598688
e-mail: gibis@gibis.org
www.gibis.org
Recapito postale: GIBIS - Gruppo
Italiano per lo studio dei BISfosfonati
P.za S. Uomobono, 30
56126 Pisa
C.F. 302301050; P.I. 01585410507

COLOPHON

BOARD SCIENTIFICO

Prof. Gaetano Crepaldi
Responsabile Clinica Medica I
Dipartimento di Scienze Mediche
e Cliniche
 Università di Padova
 Via Giustiniani, 3 – 33128 Padova

Prof.ssa Ombretta Di Munno
Professore Associato
di Reumatologia
Dipartimento di Medicina Interna
Sezione di Reumatologia
 Università di Pisa
 Via Roma, 67 – 56126 Pisa

Prof. Ernesto Palummeri
Direttore del Dipartimento
di Gerontologia
 Ente Ospedaliero – Ospedali “Galliera”
 Corso Mentana, 10 – 16128 Genova

Prof. Aldo Pinchera
Professore Ordinario di Endocrinologia
Direttore Dipartimento
di Endocrinologia e Metabolismo
 Università di Pisa
 Via Paradisa, 2 – 56124 Pisa

Prof. Luigi Sinigaglia
Dirigente medico I livello
 Azienda Ospedaliera
 Istituto Ortopedico “Gaetano Pini”
 Piazza Cardinal Ferrari, 1
 20122 Milano

EDITORE

Springer-Verlag Italia Srl
 Via P. C. Decembrio, 28
 20137 Milano
 Tel. 02 542597.1 – Fax 02 55193360
 e-mail: springeritaly@springer.com

Springer fa parte
 di Springer Science+Business Media

©Springer-Verlag Italia, Milano, 2010
 springer.com

DIRETTORE RESPONSABILE

Bruno Pieroni

COORDINAMENTO REDAZIONALE

Anna Riccardi, Elena Bernacchi,
 Paola Gregori

Registrazione del Tribunale di Milano
 n. 84 del 07/02/2000

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta o archiviata in un sistema di recupero o trasmessa in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo elettronico, fotocoproduzione, memorizzazione o altro, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore non si assume nessuna responsabilità di prodotto, negligenza o altrimenti, oppure uso od operazione di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuti nel materiale di cui trattasi. A causa del rapido progresso della scienza medica, l'Editore raccomanda la verifica indipendente delle diagnosi e del dosaggio dei medicinali.

Questo numero di *Aggiornamento in Tema di Bisfosfonati* è stato stampato in 10.200 copie

STAMPA

Lazzati Industria Grafica
 21011 Casorate Sempione (VA)

I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Springer-Verlag Italia Srl per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico.
 Ai sensi dell'art. 13 L. 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: Springer-Verlag Italia Srl, Responsabile Dati, Via P. C. Decembrio, 28 - 20137 Milano

INDICE



Presentazione	3
Silvano Adami	
VIII Congresso GIBIS, Pisa, 17-18 maggio 2010	4
DOCUMENTI CONDIVISI DAI GRUPPI DI STUDIO	
Definizione di “inadeguata risposta” (non responder) nella terapia farmacologica dell’osteoporosi	9
<i>Coordinamento:</i>	
Davide Gatti, Nazarena Malavolta, Leonardo Sartori, Mario Sfrappini	
La refertazione densitometrica e la stima del rischio di frattura	13
<i>Coordinamento:</i>	
Massimo Varenna, Lorenzo Nocerino, Giuseppe Girasole, Daniele Costi	
Terapia osteoanabolizzante: soglia di intervento e indicazioni	17
<i>Coordinamento:</i>	
Alfredo Scillitani, Maurizio Bevilacqua, Paolo Filipponi, Carlo Cisari	
CONTRIBUTI SCIENTIFICI	22

Le affermazioni e le dichiarazioni espresse negli articoli sono quelle degli Autori e non necessariamente quelle dell'Editore. Nonostante sia posta grande cura nella compilazione degli articoli, non sempre è possibile evitare qualche errore (nell'elaborazione dei dati). Ciò premesso, e anche in vista dei rapidi sviluppi della scienza medica, si raccomanda al lettore di condurre indipendentemente le proprie indagini e/o ricerche, per quanto riguarda i metodi diagnostici, le somministrazioni delle dosi ecc. L'Editore declina ogni responsabilità per (la correttezza di) tale materiale e non garantisce né assicura o appoggia alcun prodotto o servizio pubblicitario in questa pubblicazione per il quale, inoltre, si ritiene sollevato da qualsiasi responsabilità per eventuali rivendicazioni inoltrate dai produttori.

PRESENTAZIONE

Cari soci e amici,

è per me motivo di soddisfazione e orgoglio presentare questo numero di *Bisfosfonati* dedicato al Congresso GIBIS del 17-18 maggio 2010. Il Congresso ha avuto un notevole successo di iscrizioni e soprattutto di partecipazioni e spero sia stato di gradimento e utilità.

Come ormai di consuetudine, nel corso del Congresso sono stati elaborati 3 documenti su temi cruciali della gestione pratica della terapia dell'osteoporosi.

Il documento sulla inadeguata risposta al trattamento è il risultato di un ampio dibattito al termine del quale si è raggiunto il consenso su alcuni punti cruciali che mettono le basi a utili valutazioni comparative di efficacia tra diversi farmaci.

Un altro tema affrontato è stato quello della refertazione densitometrica e della stima del rischio di frattura. Sono stati affrontati i temi connessi all'utilizzo dello strumento SIR-SIOMMMS-GIBIS di stima del rischio, denominato DeFRA. È stata in particolare condivisa la necessità di avviare uno studio di validazione di questo strumento diagnostico, allo scopo di accreditarci per una proficua collaborazione con le autorità sanitarie per valutazioni dei rapporti costi-benefici di interventi di prevenzione e cura dell'osteoporosi.

Infine nel documento sulla terapia osteoanabolizzante si è cercato di fare chiarezza sulle soglie di intervento dell'osteoporosi severa.

Le bozze dei tre documenti GIBIS sono state scritte dai coordinatori dei gruppi di lavoro. Tuttavia tutti i partecipanti hanno dato il loro prezioso contributo, spesso basato su esperienze pratiche personali. Per questa ragione, gli Autori dei documenti pubblicati su questo numero di *Bisfosfonati* sono tutti i partecipanti ai gruppi di studio.

Anche quest'anno è arrivato un apprezzabile numero di *abstract*. Il valore di questi ultimi è stato notevole proprio perché focalizzati su problemi gestionali pratici dell'osteoporosi.

Colgo l'occasione per ringraziare tutti i relatori per le loro letture di elevatissimo valore scientifico e sempre poste in maniera piacevole e interattiva. Ringrazio anche tutti i partecipanti per il loro contributo alla stesura dei documenti e alle varie fasi interattive del convegno. Il prossimo anno l'attività congressuale GIBIS sarà incentrata su *meeting* regionali e su uno o due *workshop* su argomenti specifici, per cui l'appuntamento per il Congresso Nazionale è per maggio 2012. Un caro saluto a tutti

Silvano Adami – Presidente del GIBIS

VIII CONGRESSO GIBIS PISA, 17-18 MAGGIO 2010



Ricordiamo che nel sito del GIBIS, all'indirizzo

www.gibis.org

sono pubblicate le relazioni presentate al VIII Congresso Nazionale. Questo è l'elenco:

17/05/2010

Plenaria

REUMATOLOGIA E IMPEGNO OSSEO

- Adipochine e metabolismo scheletrico – *O. Di Munno*
- Diagnosi di spondilite anchilosante e impegno osseo – *I. Olivieri*
- Artrosi e osteoporosi – *B. Frediani*

I BISFOSFONATI 1

- Il problema dell'aderenza alla terapia nell'osteoporosi: i vantaggi dell'utilizzo dell'ibandronato – *S. Giannini*
- Lacido zoledronico, l'opportunità per il paziente osteoporotico – *F. Bertoldo*

I BISFOSFONATI 2

- Il profilo di sicurezza della terapia con bisfosfonati: miti o realtà? – *S. Adami*
- Aggiornamento in tema di progetto SEISBO – *F. Bertoldo*

18/05/2010

Plenaria

I BISFOSFONATI 3

- Patologie metaboliche dell'osso e AIDS – *F. Vescini*
- Linibizione del RANKL: un nuovo approccio terapeutico per il trattamento dell'osteoporosi – *S. Minisola*

I BISFOSFONATI 4

- PTH 1-84: dal meccanismo d'azione alle conferme degli studi clinici – *C.E. Fiore*
- Gli approcci non farmacologici nella prevenzione e nel trattamento della frattura d'anca – *G. Iolascon*
- Clodronato/bisfosfonati: la pratica clinica come stimolo alla ricerca – *L. Dalle Carbonare*

LA VITAMINA D

- Vitamina D e livelli desiderati – *C. Marcocci*
- Effetti scheletrici, calcio e vitamina D – *L. Di Matteo*
- Artrite reumatoide e muscolo – *M. Rossini*

LETTURA MAGISTRALE

- Terapia del Morbo di Paget – *R. Nuti*

CONTROVERSIE SULLA VERTEBROPLASTICA

- Le potenzialità della vertebroplastica – *P. Carpeggiani*
- Dalle opinioni alle linee guida – *M. Mazzantini*

RELATORI

Adami Silvano
 Bertoldo Francesco
 Bevilacqua Maurizio
 Bombardieri Stefano
 Braga Vania Teresa
 Carpeggiani Paolo
 Cisari Carlo
 Costi Daniele
 D'Avola Giovanni Mario
 Dalle Carbonare Luca Giuseppe
 Di Matteo Luigi
 Di Munno Ombretta
 Filipponi Paolo
 Fiore Carmelo Erio
 Francucci Cristiano Maria
 Frediani Bruno
 Gatti Davide
 Giannini Sandro
 Girasole Giuseppe
 Iolascon Giovanni
 Malavolta Nazzarena
 Marcocci Claudio
 Maugeri Domenico
 Mazzantini Maurizio
 Minisola Salvatore
 Minisola Giovanni
 Nocerino Lorenzo
 Nuti Ranuccio
 Olivieri Ignazio
 Palummeri Ernesto
 Rossini Maurizio
 Sartori Leonardo
 Scillitani Alfredo
 Sfrappini Mario
 Silveri Ferdinando
 Sinigaglia Luigi
 Varenna Massimo
 Vescini Fabio

PARTECIPANTI

Abdi Ali Lul
 Abete Luigi
 Aburubiah Mohammad
 Acampora Rosa
 Albuzza Massimo
 Alvoni Sandrina
 Andreou Anastasia
 Annovi Morena
 Antonelli Marco
 Anzalone Angelo
 Arioli Giovanni
 Arnone Floriana
 Arosio Maura
 Atteritano Marco
 Aversa Annamaria
 Azzarita Andrea
 Bakri Joumana
 Baldi Fabio
 Balzarini Laura
 Bancheri Cataldo Calogero
 Banti Chiara
 Barbieri Paola
 Bardini Maria Cristina
 Bardoscia Alfredo
 Baricich Alessio
 Barone Antonella
 Bartoletti Maria Gabriella
 Baviera Massimo
 Beghé Franco
 Bellei Marisa
 Beltrame Maria Bruna
 Benedetti Stefano
 Benincà Paolo
 Bernardo Antonio
 Bernasconi Massimo
 Bernini Luigi
 Bertaina Silvana
 Bertogliatti Sergio
 Bertoldi Ilaria
 Bertolucci Daniela
 Biondi Mario
 Bloccari Laura
 Boccaccio Salvatore
 Boiani Loretta
 Bolis Giuseppe
 Bonavolontà Angelo
 Bonfanti Riccardo
 Borrometi Vito
 Boscarato Maria Teresa
 Brambilla Rossana
 Bravi Prassede
 Brocardo Marco Mario
 Broglia Marco
 Bussa Monica
 Caffarelli Carla
 Caffetti Maria Cristina
 Cagnana Annalisa
 Cagnoni Carlo
 Caminiti Maurizio
 Canale Davide
 Cananzi Francesco Maria
 Capodieci Maria Rosaria
 Cappagli Mario
 Cardellicchio Rodolfo
 Cardona Gabriele
 Carelli Secondo
 Carlucci Domenico Maria
 Carnevale Vincenzo
 Caserta Francesco Saverio
 Cassisi Giannantonio
 Catalano Antonino
 Cattaneo Tiziano
 Cattelan Catia
 Caudarella Renata
 Cavaiani Paola
 Cavallo Luciano
 Cazzato Massimiliano
 Ceccoli Letizia
 Cepollaro Chiara
 Cerino Alessandro
 Cetani Filomena
 Chiavistelli Silvia
 Christou Costantino
 Cianciola Iolanda
 Cianferotti Luisella
 Cinquepalmi Vincenzo
 Ciuffreda Matteo
 Claudiani Franco
 Clemeno Luciano
 Cofano Renato Erasmo
 Coletti Francesca
 Colicchia Antonio
 Colonna Maurizio
 Coppini Anna
 Cosentino Antonietta
 Crea Ernesto
 Cristallini Sonia
 Curci Luciano
 Cuzzucoli Mario Pasquale
 D'Ambrosio Flora
 D'Avino Roberto
 D'Urbino Giuseppe
 Dalla Vedova Pietro
 De Cicco Domenico
 De Giorgio Francesca
 De Lazzari Manuela
 De Pascalis Maurizio Antonio
 De Roberto Salvatore

De Rosa Giulia	Guicciardi Mauro	Oliva Adriana
De Santis Paolo	Guidi Corrado	Olivieri Maurizio
De Stefanis Ivana	Gusi Renzo	Onofri Maria Carla
Deinite Gregorio	Hartmann Emma	Orsolon Piergiuseppe
Delfitto Marinella	Indiano Ilaria	Osella Giangiacomo
Della Ragione Fulvio	Innamorato Antonio	Pacieri Luisa Maria
Delle Sedie Andrea	Kunzle Anna Lyres	Pacilio Ennio
Delli Bergoli Michelina	La Corte Renato	Pagano Mariano Giuseppa
Delucchi Gianluca	La Malfà Domenico	Paggi Francesca
Denaro Luigi	Lamanna Gianni	Pala Maria Riccarda
Di Genio Pasquale	Latorraca Alessandro	Pancheri Serena
Di Girolamo Antonino	Lello Stefano	Panzavecchia Domenica
Di Gregorio Lucia	Lico Luciano	Paolazzi Giuseppe
Di Paola Antonio	Lippolis Irma	Parchi Paolo
Di Salvo Fabio	Lobbia Luciana Luisa	Pardini Nadia
Di Salvo Angelo	Locati Maurizio	Parenti Gianluigi
Di Spiridione Madia	Lombardini Francesco	Parma Alessandro
Di Virgilio Roberto	Lotti Teodosio	Parravicini Luca
Dodero Claudio	Lovato Roberto	Passeri Giovanni
Donadio Domenica	Luongo Carmine	Pellegrini Marco
Doroldi Carlo	Luparelli Fabio Angelo	Perrotta Silverio
Enrico Paolo	Magnani Fabio	Pezzani Antonia
Fabbriciani Gianluigi	Maina Paola	Pierguidi Serena
Fabiani Daniele	Maja Luciano	Pietrogrande Luca
Fabiano Maria Chiara	Maleknia Telli	Pinelli Pietro
Falaschi Paolo	Malvaldi Fabrizio	Pintore Giulia
Fanelli Paolo	Mameli Roberto	Pirali Barbara
Fantauzzi Massimo	Manfredini Monica	Pirola Luigi Cornelio
Farina Giuseppe	Manzini Carlo Umberto	Pirondini Simonetta
Fazio Raffaele	Marchesano Paolo	Pistone Giovanni
Ferraris Valter	Marcozzi Manuela	Pittau Enrico
Ferraris Paolo	Marin Gabriella	Pizzigoni Caterina
Finizio Carmine	Marini Marina	Pizzo Natale Salvatore
Finocchiaro Maura	Marrese Cinzia	Pizzocri Pierluigi
Fiore Donatella	Martini Maria	Poggi Giovanni
Floridia Maurizio	Maset Marta	Policani Giancarlo
Forlenza Angela	Mattia Luigi	Pomata Monica
Franceschetti Paola	Mattioda Alberto	Ponteggia Marco
Freschi Pier Antonio	Mazaheri Kazem	Posteraro Giuseppe
Frigato Marilena	Mazzolini Annamaria	Pozzone Marco
Frisone Giuseppina	Melilli Giovanni	Prevete Imma
Galeotti Lindo	Mennella Maria	Procopio Massimo
Gangai Tommaso	Meringolo Domenico	Querci Giovanna
Garatti Giuseppe	Mira Giuseppa	Ragusa Orazio Lucio Fabio
Geluardi Giulio	Modenese Anna	Rapisarda Valentina
Germoni Vanesa	Montaguti Luca	Reda Alfonso
Giorgi Marco Giuseppe	Muncibi Francesco	Ricupero Cristina Rosa
Giorgio Chiara	Nalin Paolo	Rocchetta Pier Andrea
Girotti Andrea	Napoli Chiara	Romagnoli Giancarlo
Gonnelli Letizia	Nasti Paola	Romagnoli Elisabetta
Grosso Roasenda Gualtiero	Nicosia Antonella	Romano Vincenzo
Grua Donatella	Nonnis Cecilia	Rondinella Ferruccio
Guabello Gregorio	Nordi Marcella	Rosa Carlo Giuseppe
Guerra Michelina	Occhipinti Rita	Rosiello Pasquale
Guerra Ermelinda	Occhipinti Maria	Rotolo Francesco
Gugliucci Giovanni	Occhipinti Gianluigi	Ruggiero Carmelinda

Rusca Lia	Simonelli Cristofaro	Tripodi Francesco
Russo Maria Teresa	Sirna Francesco	Tucciarone Antonio
Russo Romualdo	Solaro Renato Giuliano	Valente Francesco
Russo Flavio	Sottini Caterina	Valentini Marco
Salcuni Antonio Stefano	Spinelli Aureliano	Veloce Maria Grazia
Sambo Paolo	Stramaglia Giovanna	Ventrone Antonio
Santè Giuseppe	Sun Jingyu	Ventura Massimo
Santi Ivana	Tafaro Laura	Ventura Lorenzo
Santilli Daniele	Tambara Elena	Venturin Andrea
Santilli Oriana	Tammaro Vincenzo	Venza Claudia
Santoriello Pasquale	Tanzarella Vincenzo	Vignali Edda
Sanzo Francesco	Tarroni Andrea	Villani Salvatore
Saponaro Federica	Tartaglia Paola	Villani Antonio
Scarnati Francesco	Tartaglia Michele	Vincenti Biagio
Scavo Giuseppe	Tartarelli Giancarlo	Vincitorio Fiammetta
Schembri Barbara	Taruschio Paolo	Vitale Antonio
Scognamiglio Raffaele	Taurino Osvaldo	Viti Raffaella
Scremin Costantino	Telese Franco	Volpi Maria Rosaria
Scuderi Giovanni	Termini Giuseppe	Vuolo Laura
Sella Stefania	Tinti Andrea	Wolenski Leonardo
Serra Cassano Mario	Tommasin Tatiana	Zambarda Clara
Sferrazza Pamela	Topini David	Zampino Maria Concetta
Sguazzini Viscontini Giovanni	Tosti Balducci Massimo	Zanichelli Carla
Sgura Antonio	Tosto Luigi	Zocco Antonino
Siciliano Guido	Totaro Giuseppe	Zordan Sara
Sigrist Sarah	Tricarico Arturo	

DEFINIZIONE DI “INADEGUATA RISPOSTA” (NON RESPONDER) NELLA TERAPIA FARMACOLOGICA DELL’OSTEOPOROSI

Coordinamento:

Davide Gatti, Nazzarena Malavolta, Leonardo Sartori, Mario Sfrappini

“*Non responder*” sono in genere definiti i pazienti che, a una valutazione di *follow-up* del trattamento per l’osteoporosi, non presentano un’adeguata risposta terapeutica o in termini di variazioni densitometriche o per l’osservazione di una frattura incidente.

Tuttavia la definizione di *non responder* risulta difficile per una serie di ragioni, per le quali è necessario raggiungere un adeguato consenso.

Il primo problema da affrontare è quello della definizione stessa di inadeguata risposta (IR) terapeutica. Vanno inoltre valutate le condizioni associate a una eventuale inadeguata risposta, che potrebbero escludere la responsabilità del farmaco per sé.

In questo documento si cercherà di affrontare i seguenti punti:

- a. definizione di “inadeguata risposta” (IR) (*non responder*)
- b. fattori che possono condizionare la risposta al trattamento:
 1. IR da problemi relativi al paziente trattato
 2. IR da problemi relativi a fattori associati al trattamento
 3. IR legata al farmaco in sé.

DEFINIZIONE DI INADEGUATA RISPOSTA AL TRATTAMENTO

La definizione di IR deve basarsi sui due principali parametri valutabili:

- frattura incidente
- risposta densitometrica.

In genere si considera inadeguata risposta al trattamento il verificarsi di una frattura in soggetti in terapia. Va tuttavia ricordato che in tutti i *trial* registrativi si sono verificate fratture anche nel gruppo in trattamento attivo.

In alcuni pazienti il numero di pregresse fratture, e quindi il rischio di nuove fratture, è così elevato che una nuova frattura incidente di scarso impatto clinico (per esempio una nuova deformità vertebrale lieve) può non essere segno di IR. La stessa considerazione può essere fatta per una donna con osteoporosi post-menopausale e in terapia cronica con dosi elevate di cortisone.

Le fratture sono definite osteoporotiche quando sono “da fragilità”. Ne consegue che non si può parlare di inadeguata risposta quando la frattura sia legata a traumi efficienti. Per questa ragione alcuni tipi di frattura (cranio, falangi di piedi e mani) non sono mai considerati neppure nel corso di *trial* clinici.

La misurazione della BMD con tecnica DXA viene universalmente considerata un ottimo strumento diagnostico per la sua capacità di stimare il rischio di fratture.

re da fragilità. Tuttavia il suo uso per il monitoraggio terapeutico appare ancora molto controverso. Il principale problema è definire l'entità della variazione densitometrica che può essere considerata significativa, tenendo anche conto della tendenza a perdere massa ossea con il passare del tempo.

Il problema maggiore è rappresentato dalla scarsa precisione degli strumenti disponibili, relativamente alle variazioni densitometriche attese.

Nella valutazione delle variazioni longitudinali densitometriche (ovviamente l'esame va fatto con lo stesso strumento!) si fa riferimento al *least detectable change* nel singolo individuo. Questo viene stimato pari a $2,8 \times$ coefficiente di variazione (CV%) dello strumento. Così, se uno strumento ha un CV% per la misurazione della BMD della colonna pari al 1,1%, il *least detectable change* è pari a 3%, ovvero ogni variazione densitometrica entro il $\pm 3\%$ va ritenuta come ancora potenzialmente legata all'errore di precisione dello strumento.

Dato che questo criterio di stima delle variazioni densitometriche è stato ritenuto troppo conservativo, è stato anche proposto il *trend assessment margin*, pari a $1,8 \times$ CV%.

È comunque ovvio che, al fine di osservare una adeguata risposta terapeutica densitometrica, è necessario attendere un congruo numero di mesi, che varia in funzione del trattamento intrapreso e delle variazioni densitometriche osservate.

Va ricordato che la terapia con ranelato di stronzio determina variazioni densitometriche legate ampiamente (nella misura del 50-75%) all'accumulo nell'osso di un metallo pesante come lo stronzio. In corso di terapia con questo farmaco il monitoraggio terapeutico con la DXA non può essere considerato un *outcome* di efficacia, ma solo di aderenza al trattamento.

FATTORI CHE POSSONO CONDIZIONARE LA RISPOSTA AL TRATTAMENTO

1. Problemi relativi al paziente trattato

Il fallimento della terapia dell'osteoporosi può essere legato a condizioni del paziente per le quali è legittimo attendersi una mancata risposta terapeutica.

La condizione più comunemente citata è costituita dalla propensione a cadere legata a fattori come età, sarcopenia, problemi articolari severi, deficit neurologici, carenza di vitamina D ecc. Nessuno dei farmaci registrati per il trattamento dell'osteoporosi può ovviamente modificare questi fattori di rischio di caduta.

Appare illegittimo parlare di IR anche quando il paziente è affetto da una malattia diversa da quella per la quale il farmaco in oggetto è stato studiato e registrato. Così un farmaco indicato per il trattamento, per esempio, dell'osteoporosi post-menopausale e di quella maschile non può essere considerato inefficace se impiegato in condizioni diverse (quali osteomalacia o osteogenesi imperfetta) oppure se l'osteoporosi è secondaria ad altre condizioni (per esempio, iperparatiroidismo primitivo o ipercortisolismo).

In questo ambito rientrano i rari casi di "fratture atipiche" o subtrocanteriche. I casi riportati in letteratura di fratture di questo tipo sono invariabilmente caratterizzati da normali valori densitometrici. Il trattamento per l'osteoporosi appare quindi inappropriato per la mancanza stessa della malattia!

2. Problemi relativi a fattori associati al trattamento

Non appare legittimo parlare di IR a un determinato trattamento quando mancano alcuni dei requisiti osservati nei *trial* registrativi. Questi includono:

- *durata del trattamento*: ogni terapia necessita di una certa durata per produrre gli effetti desiderati. Molte analisi *post-hoc* degli studi registrativi hanno evidenziato che la riduzione delle fratture si verifica in genere non prima di 6-12 mesi di trattamento. Si ritiene quindi che 1 anno sia il periodo minimo per poter valutare l'effetto di un trattamento e che ogni frattura osservata prima di questo termine non possa essere considerata nella definizione di IR.
- *aderenza al trattamento*: l'efficacia di ogni terapia farmacologica è correlata con l'aderenza al trattamento. Anche nel caso dell'osteoporosi è indispensabile che il paziente abbia effettuato la terapia seguendo correttamente le modalità di assunzione indicate nel foglietto illustrativo e con un'aderenza superiore al 90%
- *apporto di calcio e vitamina D*: adeguati livelli di vitamina D e un sufficiente apporto di calcio (anche alimentare) sono presupposti fondamentali al trattamento farmacologico e, in caso di un loro inadeguato apporto, l'effetto terapeutico può essere anche totalmente vanificato. Particolarmente cruciale appare da questo punto di vista la persistenza di ipovitaminosi D, che si può avere anche quando vengono consigliati supplementi con calcio e vitamina D. Questi supplementi, infatti, sovente includono dosi inadeguate di vitamina D e l'aderenza al trattamento è spesso molto modesta.

3. Inadeguata risposta legata al farmaco in sé

Quando si è in presenza di una risposta inadeguata e sono state escluse le condizioni sopra indicate (il farmaco è stato assunto correttamente, con adeguato apporto di calcio e vitamina D e dal paziente giusto) si può legittimamente parlare di IR al trattamento.

Va ricordato che al momento non c'è alcuna evidenza secondo la quale un paziente che risponde inadeguatamente a un trattamento possa mostrare una migliore risposta a un altro.

PROPOSTA DI DEFINIZIONE DI INADEGUATA RISPOSTA

In termini diagnostici possiamo parlare di:

- inadeguata risposta: **frattura incidente + riduzione della BMD >2%**
- possibile inadeguata risposta: **frattura incidente o riduzione della BMD >2%**
- adeguata risposta: **nessuna frattura incidente né riduzione della BMD >2%**

Gli *outcome* devono essere valutati non prima di 1 anno di terapia e solo in soggetti con buona aderenza al trattamento.

Una volta identificata la presenza di una inadeguata risposta (accertata o possibile), prima di parlare di *non responder* va esclusa la presenza di altri fattori, quali una diagnosi non coerente con le indicazioni del farmaco e un inadeguato apporto di calcio e vitamina D.

Bibliografia essenziale

- Del Puente A, Scognamiglio A, Itto E et al (2000) Intramuscular clodronate in nonresponders to oral alendronate therapy for osteoporosis. *J Rheumatol* 27:1980-1983
- Adami S, Isaia G, Luisetto G et al. Fracture incidence and characterization in patients on osteoporosis treatment: the ICARO study. *J Bone Miner Res* 21:1565-1570
- Glüer CC (1999) Monitoring skeletal changes by radiological techniques. *J Bone Miner Res* 14:1952-1962
- Díez-Pérez A, González-Macías J (2008) Inadequate responders to osteoporosis treatment: proposal for an operational definition. *Osteoporos Int* 19:1511-1516

LA REFERTAZIONE DENSITOMETRICA E LA STIMA DEL RISCHIO DI FRATTURA

Coordinamento:

Massimo Varenna, Lorenzo Nocerino, Giuseppe Girasole, Daniele Costi

La profonda revisione del concetto di malattia affrontata negli ultimi decenni dal pensiero medico ha coinvolto anche l'osteoporosi (OP). Lo stato di malattia, infatti, non viene più definito come uno scostamento da un valore normale individuato statisticamente in un campione di soggetti ritenuti sani e omogenei con l'individuo in esame, e quindi della medesima età, ma fa necessariamente riferimento a un valore desiderabile, ovvero quello che appartiene all'individuo nel suo stato ottimale di benessere [1]. È sulla base di queste istanze che l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha emanato nel 1994 i criteri diagnostici attualmente impiegati per la definizione di OP, facendo riferimento a un valore ottimale di massa ossea, e cioè quello raggiunto al picco di accrescimento scheletrico. Come unità di misura impiegata per quantificare lo scarto da tale valore ideale è stata adottata la deviazione standard, eliminando così una possibile fonte di errore legata alla calibrazione dell'apparecchiatura. Tale definizione si basa su alcuni assunti: in primo luogo la densità ossea è il parametro meglio correlato con la resistenza meccanica scheletrica, dato che rende conto di circa i 2/3 della sua varianza; inoltre, la metodica DXA rappresenta il metodo più attendibile per acquisire questo dato, come dimostrano i risultati di diversi studi epidemiologici che mostrano una stretta correlazione tra riduzione del dato densitometrico e aumento del rischio di frattura; infine, la definizione di OP a $-2,5$ deviazioni standard rispetto al picco di massa ossea (*T-score*) è fissata sulla base del dato che tale valore cattura una percentuale della popolazione anziana molto simile al numero dei soggetti che vanno incontro a una frattura da fragilità (~20%).

A partire da queste premesse, per anni tale soglia diagnostica è stata automaticamente assimilata alla soglia terapeutica, coincidendo cioè con il valore densitometrico al di sotto del quale era opportuno intraprendere un trattamento per l'OP. Ulteriori studi hanno tuttavia sollevato dubbi sulla correttezza di tale strategia. In primo luogo altre metodiche che si sono proposte sullo scenario diagnostico dell'OP (QCT, QUS, pDXA) non potevano mutuare la medesima soglia diagnostica della DXA centrale (femorale e lombare) e quindi i loro risultati non potevano costituire presupposti adeguati a giustificare un trattamento farmacologico. Oltre a ciò, impiegando unicamente il criterio densitometrico per individuare la popolazione da sottoporre a trattamento, si veniva sicuramente a privilegiare la specificità diagnostica, a scapito tuttavia della sensibilità. A dimostrazione di ciò, alcuni studi epidemiologici riportano come, in ampie casistiche

di donne in post-menopausa, solo il 26% delle fratture di femore e il 18% di tutte le fratture da fragilità si verificano in soggetti con diagnosi densitometrica di OP, mentre la maggioranza degli eventi fratturativi si verifica in soggetti con valori di *T-score* superiori a $-2,5$ [2].

A riprova del fatto che la sola valutazione densitometrica non rappresenta uno strumento sufficientemente accurato per definire la popolazione a rischio e quindi meritevole di trattamento, vari studi mostrano in modo incontrovertibile come alcune variabili indipendenti dai valori densitometrici condizionino significativamente il rischio di frattura; tale risultanza è coerente con il dato che il verificarsi di una frattura da fragilità è un evento multifattoriale, correlato anche con fattori non catturabili dalla misurazione quantitativa della massa ossea. Per esempio, in molte nazioni l'incidenza della frattura di femore aumenta di circa 40 volte tra 50 e 80 anni di età, mentre nello stesso intervallo cronologico la riduzione della massa ossea e il rapporto tra quest'ultima e il rischio di frattura sarebbero responsabili di un aumento dell'incidenza di solo 4 volte [3].

Tali limitazioni della misura densitometrica, e segnatamente l'incapacità di discriminare correttamente i soggetti che andranno incontro a una frattura da fragilità, hanno determinato negli ultimi anni una radicale revisione dei criteri diagnostici della malattia osteoporotica. La valutazione del rischio di frattura a livello individuale, oltre alla misurazione della massa ossea, deve integrare alcuni specifici fattori di rischio che, indipendentemente dai valori densitometrici, condizionano la probabilità del verificarsi di un evento fratturativo. Il primo tentativo in tal senso è rappresentato dal FRAX[®], un algoritmo approvato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità che produce una stima del rischio assoluto di frattura a 10 anni sulla base del censimento di variabili in grado di condizionare indipendentemente il rischio di frattura e che vanno a integrare il dato fornito dalla misurazione densitometrica. Tali variabili sono: l'anamnesi positiva per precedenti fratture da fragilità, la familiarità per frattura di femore, la terapia steroidea, il fumo, l'abuso di alcool e la presenza di artrite reumatoide [4].

Pur partendo da rigorosi presupposti epidemiologici, tale strumento non è esente da alcune evidenti limitazioni. Alcuni dei fattori di rischio considerati sono variabili continue (numero di precedenti fratture, dosaggio steroideo, numero di sigarette, numero di unità alcoliche), mentre l'algoritmo prevede esclusivamente una risposta dicotomica. Esso consente una stima del rischio di frattura solo impiegando il dato densitometrico del collo femorale e non di altre sedi, quale per esempio la misura a livello lombare. Tra le patologie in grado di aumentare indipendentemente il rischio di frattura viene inclusa solo l'artrite reumatoide, mentre altre patologie non sono considerate solo in ragione della loro relativa rarità. Infine, il risultato viene adattato ai diversi Paesi sulla base di un parametro di correzione che dovrebbe adattare la stima del rischio di frattura alle singole realtà nazionali.

Partendo da tali considerazioni, sotto l'egida della SIR e della SIOMMMS, è stata proposta una possibile evoluzione del FRAX[®] (Derived FRAX[®]: DeFRA) che, attraverso uno studio di validazione su un ampio campione di donne italiane in post-menopausa, si propone di ottenere uno strumento che tenga conto in modo più articolato dei fattori di rischio clinici che possono influenzare la stima del rischio di frattura, ottenendo uno strumento idoneo e specifico della realtà dell'OP nel nostro Paese.

In termini concreti, le modifiche più sostanziali apportate al FRAX® comprendono due momenti fondamentali. In primo luogo alcuni fattori di rischio di frattura non vengono impiegati in modo dicotomico, bensì inserendo un fattoriale che si modifica in funzione di possibili *cut-off* intermedi, quindi consentendo una “gradazione” individuale del rischio di frattura (dosaggio steroideo, numero di sigarette fumate, sede di precedenti fratture da fragilità). L’individuazione dei valori dei fattoriali deriva da una rigorosa revisione di tutti gli studi presenti in letteratura, che va oltre gli studi osservazionali sui quali si basa il FRAX®.

La seconda modifica sostanziale riguarda l’inserimento di possibili ulteriori fattori di rischio indipendenti dalla BMD e non censiti dagli studi osservazionali sui quali si basa il FRAX®. La valutazione, per esempio, del numero di cadute a terra o della presenza di altre patologie oltre all’artrite reumatoide fa riferimento al fatto che tali variabili esercitano sicuramente una significativa influenza sul rischio di frattura, che non può essere trascurata nella valutazione individuale di tale parametro.

CONCLUSIONI

La misurazione della BMD, specie del collo del femore, con tecnica DXA rappresenta lo strumento diagnostico di riferimento per la diagnosi di OP. Questa misurazione sottende parametri geometrici e di massa scheletrica che giustificano la sua accuratezza nel predire il rischio di fratture.

Tuttavia una corretta gestione clinica dell’OP non può prescindere dalla stima del rischio di frattura da fragilità. Quest’ultima dipende sia dalla misurazione della massa ossea sia da fattori di rischio da essa indipendenti. Essi includono variabili continue come l’età e l’indice di massa corporea (BMI) e altre variabili quali la familiarità, le pregresse fratture, il fumo, l’alcool, l’uso di cortisonici e la presenza di alcune malattie che incrementano il rischio di frattura.

Il DeFRA rappresenta lo strumento italiano in validazione per la stima integrata del rischio di frattura in donne in menopausa, basato sulla misurazione della BMD e sui fattori di rischio sopraccitati. Questo strumento fornisce la stima del rischio a 10 anni per fratture di femore e dei principali siti scheletrici. Esso potrà essere utile per uniformare i criteri diagnostici dell’OP e renderli più facilmente comprensibili ai pazienti e ad altri operatori sanitari.

Il valore elaborato può essere utilizzato come soglia di intervento farmacologico, tenendo tuttavia presenti i seguenti punti:

- la soglia di intervento farmacologico in Italia è regolata dalla Nota 79; anche se gli elementi di definizione della Nota e del DeFRA sono sostanzialmente sovrapponibili, sarà necessaria un’opera di armonizzazione per ottenere un’assoluta sovrapponibilità, in modo da far coincidere in ogni caso la soglia d’intervento
- la decisione di intervenire farmacologicamente sarà sempre presa dal medico curante tenendo conto delle condizioni generali della paziente, delle scelte di priorità terapeutica, della percezione individuale del rischio. Dovrà altresì essere integrata la duplice funzione rivestita dal sanitario, che ricopre sia il ruolo di medico che ha come priorità la salute del paziente, sia quello di utilizzatore di risorse sanitarie, influenzato in questo ambito dal rapporto costo-beneficio di un’eventuale prescrizione terapeutica

- molti dei fattori di rischio utilizzati dal DeFRA non sono modificabili dalle terapie farmacologiche dell'OP. La decisione terapeutica dovrà quindi tenere conto che in tali casi essa rappresenta l'unica strategia possibile per ridurre il rischio di frattura.

Bibliografia

1. Lorenz K (1984) Il declino dell'uomo. Mondadori, Milano
2. Siris ES, Chen YT, Abbott TA et al (2004) Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. Arch Intern Med 164:1108-1112
3. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al (2001) Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. Osteoporos Int 12:989-995
4. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al (2008) FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int 19:385-397

TERAPIA OSTEOANABOLIZZANTE: SOGLIA DI INTERVENTO E INDICAZIONI

Coordinamento:

Alfredo Scillitani, Maurizio Bevilacqua, Paolo Filippini, Carlo Cisari

Il trattamento dell'osteoporosi è finalizzato alla riduzione del rischio di frattura. L'individuazione di strategie volte a ridurre la frequenza delle fratture da osteoporosi nasce dalla consapevolezza dell'importanza della malattia osteoporotica in termini di prevalenza e conseguenti costi socio-economici.

Dal 2006 è stato stabilito nella Nota 79 che la stima del rischio e quindi la soglia di intervento farmacologico deve essere basata sia sul valore densitometrico sia su fattori di rischio clinici. La quantificazione di questo rischio è stata successivamente utilizzata per stimare il rischio di frattura a 10 anni, che dovrebbe tenere conto anche dell'attesa di vita e del peggioramento con l'età sia della BMD sia dei fattori clinici di rischio. Il risultato è stato la creazione di un algoritmo predittivo del rischio di frattura (FRAX®) che permette di calcolare il rischio a 10 anni in relazione alla presenza di fattori come *T-score* al collo femorale, BMI, età, precedenti fratture, utilizzo cronico della terapia cortisonica e altri più comuni fattori di rischio clinici.

Tuttavia nella valutazione della soglia di intervento si deve considerare non solo il rischio di frattura, ma anche il rapporto costo-beneficio di un farmaco. Nell'ambito di tale rapporto vengono considerati fattori come: costo ed efficacia del trattamento, costo della degenza ospedaliera e del monitoraggio dei pazienti, miglioramento della qualità e della durata di vita e, infine, quanto la comunità è disposta a spendere per prevenire un determinato numero di fratture.

Gli antiassorbitivi rappresentano i farmaci comunemente utilizzati per l'osteoporosi e sono raccomandati come prima linea farmacologica. Recentemente la disponibilità di farmaci anabolici ha migliorato e ampliato le opzioni terapeutiche. In Europa i farmaci anabolici disponibili sono teriparatide (1-34) e l'ormone paratiroideo ricombinante umano (1-84) la cui prescrizione, a carico del SSN, è tuttavia limitata alla prevenzione secondaria.

I limiti di prescrizione di questi farmaci derivano principalmente dalla valutazione degli aspetti di farmaco-economia, che sono particolarmente rilevanti nel caso dei farmaci anabolici. Per il loro elevato costo, infatti, le terapie con i farmaci anabolici sono riservate ai pazienti con osteoporosi severa e ad alto rischio di nuove fratture da fragilità.

Questo livello di rischio è identificato dalla presenza di multiple fratture vertebrali severe o di femore o dalla comparsa di una nuova frattura vertebrale moderata-severa o di femore dopo un congruo periodo (12 mesi) di terapia con uno degli altri farmaci della Nota 79.

Nonostante queste siano le indicazioni della Nota 79, si deve sottolineare che mancano studi di confronto tra teriparatide e PTH (1-84); inoltre, gli studi clinici hanno dimostrato che entrambi i farmaci anabolici riducono il rischio di fratture vertebrali, mentre sia per teriparatide sia per PTH (1-84) non sono finora disponibili dati di efficacia riguardo le fratture di femore; sul rischio di fratture non vertebrali è disponibile solo uno studio con teriparatide.

Infatti, lo studio registrativo internazionale [1] che ha valutato l'efficacia di teriparatide rispetto a placebo in 1637 donne in post-menopausa (età media 69,5 anni) con osteoporosi, ha dimostrato che la terapia con teriparatide 20 µg, somministrato per una media di 19 mesi, riduce del 65% il rischio di una nuova frattura vertebrale e del 53% quello di fratture non vertebrali. Non è stata rilevata, invece, una riduzione del rischio di fratture di femore.

Anche nello studio registrativo internazionale del PTH (1-84) [2], della durata di 18 mesi vs placebo, su un totale di 2532 donne con osteoporosi post-menopausale studiate è stata evidenziata una riduzione pari al 58% del rischio relativo di una nuova frattura vertebrale nel gruppo in trattamento con PTH (1-84) 100 µg. Non è stata osservata alcuna differenza, invece, nell'incidenza di fratture non vertebrali rispetto al gruppo placebo. Nello studio non sono state valutate le fratture di femore. Si deve sottolineare che la riduzione più rilevante delle fratture è stata osservata nelle pazienti ad alto rischio, come quelle con pregresse fratture e quelle con un *T-score* al rachide lombare <-3.

Riguardo all'osteoporosi maschile, benché nella Nota 79 si parli di "soggetti" senza distinzione di sesso, è stata valutata solo l'efficacia di teriparatide, mentre non è disponibile alcuno studio con PTH (1-84). In realtà, nello studio riguardante la terapia con teriparatide in 437 uomini con osteoporosi [3], sono stati valutati solo gli effetti del farmaco sulla BMD rispetto al placebo, ma non è stata eseguita alcuna valutazione dell'incidenza di fratture. L'osservazione di una parte dei pazienti arruolati 18 mesi dopo la sospensione della terapia è stata effettuata in un secondo studio [4], che ha mostrato una riduzione del rischio di fratture moderate e severe nei soggetti già trattati con teriparatide.

Sempre nell'ambito della prevenzione secondaria, una condizione analoga di elevato rischio fratturativo è stata identificata per i pazienti ultracinquantenni in trattamento cortisonico cronico per oltre un anno, con una o più fratture vertebrali, nei quali è prevista la prescrizione a carico del SSN solo per teriparatide. Al momento non ci sono dati a supporto dell'efficacia del PTH (1-84) in questi pazienti.

Lo studio che ha confrontato gli effetti di teriparatide e di alendronato [5] includeva 428 donne e uomini affetti da osteoporosi complicata da fratture, che assumevano glucocorticoidi da almeno tre mesi, e ha dimostrato una maggiore efficacia di teriparatide rispetto ad alendronato. Dopo 18 mesi, i pazienti trattati con teriparatide hanno riportato un aumento del 7% della densità ossea della colonna vertebrale vs 3% di quelli trattati con alendronato. L'analisi morfometrica di 165 pazienti trattati con alendronato e di 171 pazienti trattati con teriparatide ha mostrato che il 6,1% dei pazienti del gruppo alendronato presentava una nuova frattura vertebrale rispetto allo 0,6% dei pazienti del gruppo teriparatide ($p = 0,004$).

Da un punto di vista fisiopatologico, i farmaci anabolici potrebbero addirittura essere indicati per la prevenzione primaria nell'osteoporosi da cortisonici, la

quale, infatti, si caratterizza per la prevalente riduzione dell'osteof ormazione. Tuttavia, nonostante la netta differenza di efficacia di teriparatide rispetto ad alendronato dimostrata dal suddetto studio e le differenze fisiopatologiche delle due classi di farmaci, i costi dei farmaci anabolizzanti condizionano pesantemente la scelta del tipo di trattamento.

Bisogna inoltre sottolineare che, per i soggetti in trattamento cortisonico cronico, ma di età inferiore a 50 anni, non è prevista la rimborsabilità per alcuno dei farmaci della Nota 79.

ASPETTI FARMACO-ECONOMICI

Nel 2006 un gruppo della Stanford University ha valutato il rapporto costo/efficacia delle strategie basate sulla terapia con teriparatide rispetto ad alendronato nel trattamento di prima linea in donne osteoporotiche ad alto rischio [6]. I dati sono stati ottenuti dallo Study of Osteoporotic Fractures, dal Fracture Intervention Trial e dal Fracture Prevention Trial.

Il principale *outcome* era rappresentato dal costo per QALY (anno di vita guadagnato ponderato per la qualità della vita). Gli Autori hanno concluso che il trattamento con il solo teriparatide è più costoso e produce un minore guadagno di QALY rispetto a quello con il solo alendronato. Anche la terapia sequenziale (teriparatide seguito da alendronato) risulta costosa, ma potrebbe diventare più *cost-effective* in caso di significativa riduzione del prezzo di teriparatide e/o di indicazione del trattamento in categorie ad altissimo rischio (per esempio donne con *T-score* al collo femorale ≤ -4) o somministrando il farmaco per periodi più brevi, dopo comprovata efficacia.

Nel 2006 l'EMA (European Medicines Agency) ha calcolato che il trattamento per 28 giorni con PTH (1-84) costa il 12% in meno rispetto a quello con teriparatide ed è 22 volte più costoso di quello con alendronato.

Nel 2008 è stato condotto uno studio il cui obiettivo era la valutazione dei costi per evitare una frattura vertebrale (*number needed to treat* = NNT) con teriparatide e con PTH (1-84) rispetto a placebo nel trattamento di prevenzione secondaria in pazienti in menopausa affette da osteoporosi grave. La valutazione dei costi per evitare una frattura vertebrale è stata condotta nell'ottica del SSN, considerando i soli costi sanitari diretti associati alla somministrazione dei trattamenti farmacologici (costi di acquisto dei due farmaci), la cui valorizzazione è riferita al 2008.

Il calcolo dell'NNT per teriparatide e per PTH (1-84) è stato effettuato considerando i risultati dei due studi registrativi internazionali [1,2] selezionati come fonte dei dati di efficacia dei due farmaci, utilizzati in Italia per la discussione di prezzo e rimborsabilità di entrambi.

L'NNT associato al trattamento rispetto al placebo è risultato pari a 10,7 per teriparatide e a 36,7 per PTH (1-84). Di fatto, osservando il lavoro registrativo per il PTH (1-84), l'NNT si abbatte al 22% se si considera il sottogruppo con fratture, e probabilmente tale numero si sarebbe ridotto ulteriormente, avvicinandosi all'NNT di teriparatide, se lo studio avesse incluso pazienti più anziane. È chiaro che le popolazioni dei due studi non sono confrontabili: nello studio con PTH (1-84) le pazienti erano relativamente giovani e la maggior parte di esse non aveva fratture prevalenti all'inizio dello studio; infatti le pazienti arruolate nello studio di Neer erano a rischio maggiore di fratture.

Vi è un'altra considerazione da fare nell'ambito degli aspetti farmaco-economici. Nonostante i pazienti di età superiore a 75 anni rappresentino la categoria a maggiore rischio, sono disponibili solo pochi dati riguardo a efficacia e sicurezza della terapia con i farmaci anabolici in questo gruppo di pazienti.

Dati epidemiologici hanno chiaramente dimostrato che l'incidenza annuale di fratture da fragilità aumenta con l'età. Le donne anziane di età ≥ 80 anni rappresentano approssimativamente l'8% della popolazione post-menopausale, ma contribuiscono per il 30% di tutte le fratture da fragilità e per il 60% delle fratture di femore, a causa dell'alta prevalenza di osteoporosi e cadute in questo gruppo di età. Dopo i 75 anni le fratture di femore sono le più comuni ed è stimato che, a partire dalla 9^a decade, 1/3 delle donne e 1/6 degli uomini andranno incontro a fratture di femore.

Oltre che dai costi, i limiti di prescrizione per tali farmaci sono determinati dal loro profilo di sicurezza ancora non ben determinato. In studi su animali è stata descritta la comparsa di osteosarcomi. Tuttavia in tali lavori sono stati utilizzati dosaggi molto elevati sia di teriparatide sia di PTH (1-84) per un periodo prolungato. Ciò ha comportato che nella pratica clinica la durata del trattamento tanto di teriparatide quanto di PTH (1-84) sia stata limitata a 24 mesi e che la prescrivibilità sia di 18 mesi e possa essere effettuata solo da centri specializzati. Negli studi clinici, tuttavia, non sono stati riscontrati finora casi di osteosarcoma.

CONCLUSIONI

La terapia osteoanabolizzante:

- è indicata in prevenzione secondaria, in particolare in soggetti di età >50 anni:
 - con osteoporosi severa e conseguente alto rischio di nuove fratture. In accordo alla Nota 79 e alle note esplicative prodotte dalla SIOMMMS nel 2009, l'alto livello di rischio è identificato dalla presenza di multiple fratture vertebrali o di femore o dall'insorgenza di nuove fratture dopo un adeguato periodo di terapia con gli altri farmaci della Nota 79. La definizione di osteoporosi severa è in fase di revisione. Un gruppo di esperti italiani ha suggerito di definirla sulla base della valutazione del *T-score* $<-2,5$ associata alla presenza di una frattura da fragilità, o sulla base della presenza di due o più fratture da fragilità, indipendentemente dal valore della massa ossea [7]
 - in terapia cortisonica cronica (prednisone >5 mg/die per oltre 12 mesi) e pregresse fratture vertebrali di grado moderato-severo (indicazione solo per teriparatide).
In prospettiva, auspicabilmente, i farmaci anabolizzanti potrebbero essere utilizzati anche in prevenzione primaria, in sottogruppi di soggetti in terapia cortisonica assunta per un periodo di tempo più breve rispetto ai 12 mesi previsti dalla Nota 79 e/o eventualmente di età <50 anni
- ha un costo elevato. Tuttavia, considerando che il trattamento con teriparatide o PTH (1-84) è previsto in soggetti con un rischio di fratture elevato, per un ciclo di 18 mesi, non ripetibile, seguito da un trattamento con bisfosfonati, il rapporto costo/beneficio è vantaggioso. Infatti è stato calcolato che, per prevenire fratture vertebrali, l'NNT di teriparatide a 18 mesi e successiva sospensione per altri 18 mesi è pari a 8 [8]. Questo rapporto po-

trebbe risultare più vantaggioso nel sottogruppo di pazienti molto anziani, che sono a maggior rischio di fratture. Infine, non sono stati eseguiti studi di confronto tra teriparatide e PTH (1-84). Pertanto non esistono differenze di efficacia accertate tra i due farmaci, anche perché gli studi registrativi erano disegnati in modo differente. A oggi, comunque, teriparatide è il farmaco osteoanabolizzante più studiato.

Bibliografia

1. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al (2001) Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 344:1434-1441
2. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP et al; Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group (2007) Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 146:326-339
3. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S et al (2003) The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 18:9-17
4. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S et al (2005) Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 16:510-516
5. Saag KG, Shane E, Boonen S et al (2007) Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 357:2028-2039
6. Liu H, Michaud K, Nayak S et al (2006) The cost-effectiveness of therapy with teriparatide and alendronate in women with severe osteoporosis. *Arch Intern Med* 166:1209-1217
7. Nuti R, Brandi ML, Isaia G et al (2009) New perspectives on the definition and the management of severe osteoporosis: the patient with two or more fragility fractures. *J Endocrinol Invest* 32:783-788
8. Lindsay R, Scheele WH, Neer R et al (2004) Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 164:2024-2030

CONTRIBUTI SCIENTIFICI

Livelli di vitamina D in donne ultrasessantenni con frattura di femore da fragilità	24
<i>Daniela Bertolucci, Nadia Pardini, Stefania Bertolucci, Carlo Fodda</i>	
L'intervento preventivo di comunità mediante la somministrazione di vitamina D agli anziani: Verona e Venezia a confronto in termini di incidenza di fratture di femore	26
<i>Clara Zambarda, Adriano Bonazza, Camilla Benini, Roberto Mameli, Alberto Mattarei, Pietro Olivi, Carmela Dartizio, Silvia Tamanini, Luca Idolazzi, Pierluigi Persi, Ombretta Viapiana, Elena Fracassi, Davide Gatti, Vania Braga, Maurizio Rossini, Silvano Adami</i>	
Malattia ossea di Paget a decorso asintomatico: descrizione di alcuni casi clinici di pazienti ultrasessantenni	28
<i>Cinzia Marrese, Daniela Baroni, Paolo Sergiacomi, Emilio Grimaldi</i>	
Appropriatezza della supplementazione di vitamina D₃ e dell'attività fisica adattata nel ridurre il rischio di cadute nell'anziano ultraottantenne ambulatoriale	30
<i>Domenico Maria Carlucci, Giorgio Zanardi, Paolo Chiopera, Andrea Melani, Elio Volta, Vittorio Coiro</i>	
Effetto acuto della somministrazione intermittente di PTH(1-84) sui livelli sierici di 25(OH)D in donne affette da osteoporosi post-menopausale	32
<i>Stefania Boldini, Francesco Bertoldo, Serena Pancheri, Sonia Zenari, Vincenzo Lo Cascio</i>	
Incidenza di frattura di femore: valutazione retrospettiva in un periodo di 6 anni a Venezia	34
<i>Adriano Bonazza, Roberto Mameli, Paolo Morachiello</i>	
Utilizzo topico dei bisfosfonati in implantologia	36
<i>Raffaele Volpi, Giorgio Perfetti, Tiziano Testori, Paolo Trisi, Francesco Zuffetti, Massimo Del Fabbro, Teocrito Carlesi, Fabio Galli, Matteo Capelli, Stefano Rosini, Fabrizio Rossi</i>	
Efficacia e tollerabilità di neridronato e ibandronato nel trattamento della osteoporosi localizzata transitoria (<i>bone marrow edema syndrome</i>)	38
<i>Guido Rizzi, Silvio Canetti, Mauro Gallo, Franco Beghè</i>	
Rischio di rifrattura e suoi determinanti in pazienti trattati con vertebroplastica per frattura vertebrale da fragilità	40
<i>Carmela Dartizio, Enrico Piovan, Camilla Benini, Clara Zambarda, Alberto Mattarei, Luca Idolazzi, Alessia Terrini, Ombretta Viapiana, Elena Fracassi, Davide Gatti, Vania Braga, Maurizio Rossini, Silvano Adami</i>	
Progetto EVA (Evaluation of Vertebral osteoporosis-related Accidents): studio sulla prevalenza delle fratture vertebrali in un gruppo di donne di età compresa tra 65 e 75 anni affette da rachialgia dorsale e/o lombare cronica	42
<i>Franco Beghè, Dhia Al Kaffaf</i>	

Effetto comparato di diversi bisfosfonati su colture primarie di osteoblasti umani	44
<i>Caterina Capperucci, Bruno Frediani, Adriano Spreafico, Federico Chellini, Silvia Niccolini, Laura Tinti, Isabella Muscari, Paolo Ferrata, Mauro Galeazzi</i>	
Effetti a 6 mesi del trattamento con colecalciferolo sul test MFES, sul questionario SF-36 e sulla concentrazione plasmatica di 25(OH)D	46
<i>Antonino Catalano</i>	
Ambulatorio per la valutazione del rischio di frattura nelle pazienti con carcinoma mammario in terapia con inibitori dell'aromatasi: analisi del primo periodo di attività	48
<i>Rita Occhipinti</i>	
L'ipovitaminosi D, una pandemia da curare	50
<i>Maria Gabriella Bartoletti, Alfonso Reda, Eduardo Vercillo</i>	
La farmacogenetica può spiegare la predisposizione individuale allo sviluppo di osteonecrosi della mandibola in pazienti oncologici trattati con bisfosfonati?	52
<i>Francesca Marini, Paolo Tonelli, Ettore Luzi, Francesca Giusti, Alberto Falchetti, Maria Luisa Brandi</i>	
Interazione polifattoriale nelle fratture da fragilità: studio osservazionale prospettico, collaborativo policentrico tra strutture pubbliche e private per la formulazione di un protocollo comune di presa in carico e <i>follow-up</i> del paziente osteoporotico	54
<i>Gregorio Deinite, Orazio Lucio Fabio Ragusa, Donatella Grua, Pietra Pennisi</i>	
Analisi delle diverse componenti del <i>turnover</i> osseo in pazienti affette da metastasi ossee	56
<i>Serena Pancheri, Stefania Boldini, Sonia Zenari, Anna Avesani, Francesco Bertoldo</i>	
Un caso di ipofosfatasia familiare con esordio in età adulta	58
<i>Maria Manara, Massimo Varenna, Francesca Zucchi, Luigi Sinigaglia</i>	
Osteonecrosi da bisfosfonati e multifattorialità: caso clinico	60
<i>Cristina Mirelli, Luca Bartorelli, Sabina Mantovani, Magda Aspesi, Paola Teti, Oreste Scandola, Cristina Dall'Agnola, Roberto Grimaldi</i>	
Analisi dei fattori di rischio di cadute in soggetti osteoporotici: risultati preliminari di una casistica ambulatoriale	62
<i>Pietro Astazi</i>	
CASO CLINICO	
Ritardo diagnostico di osteoma osteoide della tibia in soggetto con sindrome da anticorpi antifosfolipidi ed emocromatosi	64
<i>Imma Prevete, Gian Domenico Sebastiani, Marina Marini, Marco Antonelli, Annalisa Barracchini, Giovanni Minisola</i>	

LIVELLI DI VITAMINA D IN DONNE ULTRASETTANTENNI CON FRATTURA DI FEMORE DA FRAGILITÀ

Daniela Bertolucci¹, Nadia Pardini², Stefania Bertolucci¹, Carlo Foddai³

¹Sezione di Reumatologia, Centro Osteoporosi, Ospedale "Versilia", Viareggio (LU);

²Casa di cura Barbantini, Viareggio;

³U.O.C. Ortopedia, Ospedale "Versilia", Viareggio

Introduzione. In Italia, ogni anno, la frattura del femore è un evento che coinvolge circa 80.000 persone, soprattutto donne di età superiore a 70 anni. Tale evento è in continuo incremento parallelamente all'aumento dell'età media della popolazione e ne rappresenta un'importante causa di morbilità e mortalità.

Negli anziani la maggiore incidenza di questo tipo di frattura è correlata a una serie di fattori tra cui osteoporosi, malnutrizione, scarsa efficienza muscolare. La carenza di vitamina D, condizione molto diffusa nella popolazione adulta [1,2] e sicuramente nell'età anziana [3], può determinare e aggravare questa situazione. È noto infatti che i muscoli scheletrici necessitano di questa vitamina per funzionare in maniera ottimale [4-7], riducendo in tal caso il rischio di caduta di almeno 1/3 [6].

È nota la stretta correlazione tra i livelli sierici di 25(OH)D₃ e la densità minerale ossea; infatti i valori massimi di densità ossea vengono osservati quando i livelli di vitamina D raggiungono o superano 40 ng/ml [8]. Vi sono pareri contrastanti circa l'associazione tra carenza di vitamina D e frattura [9], ma numerosi studi dimostrano una stretta dipendenza, con riduzione delle fratture ossee dopo adeguata integrazione vitaminica [10,11].

Metodi. Abbiamo misurato la BMD in 146 donne ultrasettantenni, suddivise in due gruppi:

- gruppo A: 61 pazienti con recente frattura di femore, inviate direttamente dal Reparto di Ortopedia al Centro Osteoporosi del nostro Ospedale per lo studio osteometabolico
- gruppo B: 85 pazienti afferite consecutivamente presso il nostro Centro, inviate dai curanti per valutazione osteometabolica; di queste, 26 presentavano in anamnesi una frattura di femore.

Per tutte le pazienti abbiamo dosato i livelli sierici di 25(OH)D₃ e abbiamo indagato se avessero effettuato in precedenza una terapia antifratturativa e/o se avessero eseguito anche precedentemente un esame di densitometria ossea.

Lo stato vitaminico era considerato sufficiente per concentrazioni sieriche di 25(OH)D₃ pari o superiori a 30 ng/ml [12], insufficiente per concentrazioni comprese tra 20 e 29 ng/ml, carente al di sotto di 20 ng/ml e gravemente carente al di sotto di 10 ng/ml.

Risultati. La maggior parte delle pazienti (n=131, pari all'89,7% del campione) presentava una bassa BMD (*T-score* <-2,5 e *Z-score* <-2,0). Nessuna delle pazienti del gruppo A seguiva o aveva mai seguito una terapia antifratturativa e solo 7 pazienti del gruppo B riferivano di averla assunta in precedenza, ma solo per breve tempo.

I livelli sierici di 25(OH)D₃ erano così distribuiti:

Pazienti del gruppo A (n=61)

- 41 (il 67,2% del campione) presentavano carenza di vitamina D (12 di queste avevano carenza grave, cioè al di sotto di 10 ng/ml)
- 15 (24,6%) erano caratterizzate da livelli vitaminici insufficienti
- 5 (8,2%) avevano livelli vitaminici sufficienti.

Pazienti del gruppo B (n=85)

- 31 (il 36,5% del campione) presentavano carenza di vitamina D (23 di queste avevano una frattura anamnestica e 2 carenza grave)
- 44 (51,7%) avevano livelli vitaminici insufficienti (2 con frattura)
- 10 (11,8%) mostravano valori vitaminici sufficienti (1 con frattura).

Delle 61 pazienti del gruppo A con frattura di femore inviate al nostro Centro, il 91,8% presentava quin-

di valori sierici di vitamina D al di sotto della norma (carenza o insufficienza). Tra le pazienti del gruppo B con anamnesi di frattura il 96% presentava valori sierici di vitamina D al di sotto della norma.

In conclusione, il 49,3% di tutte le pazienti ultrasessantenni afferite al nostro Centro (gruppo A e gruppo B) presentava "carenza" di vitamina D e comunque la maggior parte di esse (89,7%) aveva valori di vitamina D al di sotto della norma (Tab. 1).

TABELLA 1. STATO VITAMINICO D DELLA POPOLAZIONE ESAMINATA

Sufficienza	≥30 ng/ml	15 pazienti	10,3%
Insufficienza	20-29 ng/ml	59 pazienti	40,4%
Carenza	<20 ng/ml	72 pazienti	49,3%

Discussione. Da circa due anni è in atto un'attiva collaborazione tra il Reparto di Ortopedia e il Centro Osteoporosi della Sezione di Reumatologia del nostro presidio ospedaliero che consente di effettuare uno studio osteometabolico in tutti i pazienti fratturati afferenti al Reparto di Ortopedia. Nella maggior parte della popolazione da noi esaminata, costituita da donne ultrasessantenni con bassi valori di BMD, i livelli di 25(OH)D₃ sono risultati al di sotto della norma, così come nella maggior parte delle pazienti con anamnesi di frattura (Fig. 1).

Tali dati, oltre a dimostrare un'importante correlazione tra bassi valori di BMD, fratture e insufficienti livelli di vitamina D, confermano, in accordo con i dati della letteratura, come sia frequente uno stato di

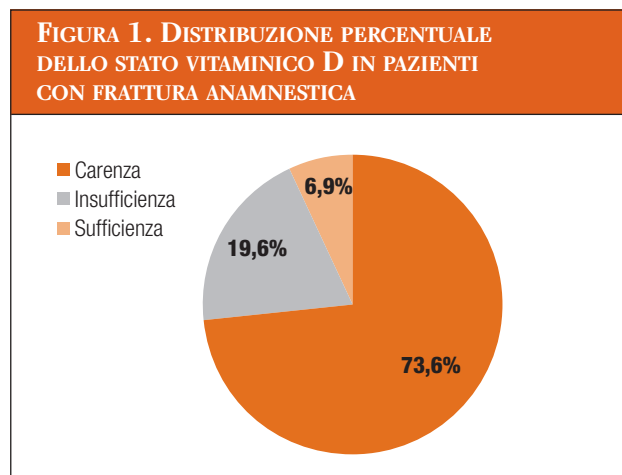
ipovitaminosi D nella popolazione anziana. Tale condizione, associata all'inevitabile involuzione scheletrica e alla sarcopenia tipiche dell'età avanzata, è sicuramente determinante e aggravante l'evoluzione della malattia osteoporotica e la sua complicità più temibile, la frattura di femore.

La maggioranza delle pazienti esaminate non effettuava inoltre alcuna terapia antifratturativa prima di incorrere in una frattura di femore, dato significativo di sottostima del problema osteoporosi.

Tali dati confermano la necessità di una stretta collaborazione tra i reparti ortopedici e i centri specialistici deputati allo studio e alla cura dell'osteoporosi. Solo la maggiore sensibilizzazione al problema osteoporosi, l'individuazione e la correzione di precise carenze metaboliche, frequenti nell'età anziana, potranno consentire un'efficace prevenzione sia primaria sia secondaria dell'evento fratturativo, migliorando così la qualità di vita in una popolazione "fragile" come quella degli ultrasessantenni.

Bibliografia

1. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF (1998) Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet* 351:805-806
2. Thomas MK, Lloyd-Jones DM, Thadani RI et al (1998) Hypovitaminosis D in medical inpatients. *N Engl J Med* 338:777-783
3. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L et al (2000) Commonly recommended daily intake of vitamin D is not sufficient if sunlight exposure is limited. *J Intern Med* 247:260-268
4. Holick MF (2006) Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 116:2062-2072
5. Holick MF (2006) High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 81:353-373
6. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC et al (2006) Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 84:18-28
7. Pettifor JM (2005) Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children. In: Feldman D, Glorious FH, Pike JW (Eds.) *Vitamin D*. Elsevier-Academics Press:1065-1084
8. Bouillon R (2001) Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: Degroot L, Jameson JL, Burger HG (Eds.) *Endocrinology* 3. WB Saunders, Philadelphia:1009-1028
9. Grant AM, Avenell A, Campbell MK et al (2005) Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 365:1621-1628
10. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F et al (1992) Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 327:1637-1642
11. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE (1997) Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 337: 670-676
12. Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF et al (2005) Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 16:713-716



L'INTERVENTO PREVENTIVO DI COMUNITÀ MEDIANTE LA SOMMINISTRAZIONE DI VITAMINA D AGLI ANZIANI: VERONA E VENEZIA A CONFRONTO IN TERMINI DI INCIDENZA DI FRATTURE DI FEMORE

Clara Zambarda¹, Adriano Bonazza², Camilla Benini¹, Roberto Mameli², Alberto Mattarei¹, Pietro Olivi³, Carmela Dartizio¹, Silvia Tamanini¹, Luca Idolazzi¹, Pierluigi Persi¹, Ombretta Viapiana¹, Elena Fracassi¹, Davide Gatti¹, Vania Braga¹, Maurizio Rossini¹, Silvano Adami¹
¹U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona; ²Servizio di Medicina Nucleare, Ospedale SS. Giovanni e Paolo, ULSS12 Veneziana, Venezia; ³U.O. Ortopedia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Introduzione. La carenza di vitamina D è un noto fattore di rischio per frattura di femore ed è così diffusa tra gli anziani che un intervento preventivo di comunità mediante supplementazione parrebbe essere utile. In una nostra precedente esperienza condotta a Verona avevamo osservato che un intervento preventivo di comunità mediante la somministrazione di un bolo di vitamina D a tutte le donne anziane prima dei mesi invernali si associava a una riduzione di circa il 10% delle fratture di femore (Rossini M et al Aging Clin Exp Res 2004; 16:432-436). Come previsto, la somministrazione di vitamina D è risultata più efficace nelle donne sopra i 75 anni di età, nelle quali sia la prevalenza di ipovitaminosi

D sia l'incidenza di fratture osteoporose-malaciche di femore sono più elevate.

Obiettivi e metodi. Abbiamo voluto comparare l'incidenza delle fratture di femore nelle donne anziane di Verona, dove è proseguito l'intervento preventivo annuale con la somministrazione a novembre di un bolo di 600.000 UI di vitamina D₃ alle donne sopra i 70 anni di età, con quella riscontrata in un'altra città della stessa regione (Venezia) nella quale non è stato sino a ora avviato un analogo intervento supplementare.

Risultati e conclusioni. Come mostrato nella Tabella 1, nella popolazione anziana femminile ve-

TABELLA 1. INCIDENZA (%₀) DELLE FRATTURE DI FEMORE PER FASCE DI ETÀ NELLE DONNE ANZIANE RESIDENTI A VENEZIA (VE) O A VERONA (VR)

Età	2004		2005		2006		2007		2008	
	VE	VR	VE	VR	VE	VR	VE	VR	VE	VR
65-74 anni	2,6	3,0	2,6	2,8	2,1	3,2	2,4	2,5	1,5	2,4
≥75 anni	16,1	15,3	16,6	15,5	18,6	14,4	18,5	15,4	18,5	16,7
≥80 anni	22,8	20,1	23,1	19,6	25,1	18,0	22,9	20,2	24,3	22,0

ronese sopra i 75 anni di età si osserva mediamente una minore incidenza delle fratture di femore (-12% in media) rispetto all'analogha popolazione veneziana; questo dato è ancora più marcato nel sottogruppo con età superiore a 80 anni (-16% in media).

Tale riscontro potrebbe essere attribuito agli effetti dell'intervento preventivo di comunità con supplementi di vitamina D intrapreso a Verona. Si stanno conducendo analoghe indagini comparative in altre città.

MALATTIA OSSEA DI PAGET A DECORSO ASINTOMATICO: DESCRIZIONE DI ALCUNI CASI CLINICI DI PAZIENTI ULTRASETTANTENNI

Cinzia Marrese¹, Daniela Baroni¹, Paolo Sergiacomi¹, Emilio Grimaldi²

¹Presidio Nuovo Regina Margherita, Roma; ²Servizio Ambulatoriale Recupero Funzionale, IV Distretto, ASL RM A, Roma

Introduzione. La malattia di Paget è una patologia cronica dello scheletro, caratterizzata da un'anomalia del rimodellamento osseo che ne determina un disordine architetturale [1], conseguenza di un'alterazione morfologica e funzionale degli osteoclasti. Queste cellule producono in maniera afinalistica una rapida distruzione di tessuto osseo, seguita da una disordinata ed eccessiva ricostituzione di osso lamellare disorganizzato da parte degli osteoblasti, anch'essi aumentati di numero e attività [2].

Questa irregolare deposizione delle lamelle di fibre collagene non garantisce una valida resistenza meccanica all'osso, che ingrandendosi e deformandosi diventa più fragile e a rischio di fratture; e, quando a essere coinvolti sono il cranio o la colonna vertebrale, è anche possibile la compressione di strutture nervose. Infatti la malattia di Paget può potenzialmente coinvolgere tutto lo scheletro in uno (forma monostotica) o più distretti (forma poliostotica), ma le sedi più frequentemente colpite sono bacino, femore, cranio e colonna vertebrale.

È diffusa in Europa, Nord America e Australia, colpisce entrambi i sessi e l'incidenza tende ad aumentare con l'età, a partire da 45 anni.

La diagnosi di malattia di Paget è spesso complicata dalla frequente asintomaticità che maschera la reale incidenza di questa patologia, considerata rara ma che invece, da alcuni studi, sembra attestarsi intorno al 3-4%.

Casistica. Segnaliamo alcuni casi di malattia ossea di Paget monostotica o poliostotica a decorso asintomatico, nei quali la patologia è stata scoperta casualmente durante un esame radiologico eseguito per altri motivi o in corso di analisi di routine che evidenziavano una fosfatasi alcalina inspiegabilmente elevata.

Abbiamo studiato i pazienti, tutti di età superiore a 70

anni, da un punto di vista clinico e radiologico e abbiamo scelto di intraprendere un trattamento farmacologico, pur in assenza di sintomi, per la prevenzione di eventuali deformità scheletriche e fratture.

B.T. di anni 78, sesso femminile: nel corso di un esame morfometrico eseguito per valutazione dell'osteoporosi, sono state segnalate lesioni di tipo pagetico a carico del bacino. Successivamente, e in presenza di elevati valori di fosfatemia alcalina (ALP): 220 mU/ml (v.n. 38-126), è stata eseguita una scintigrafia ossea nella quale si è evidenziata un'anomala fissazione del tracciante osteotropo a livello della branca ischio-pubica sinistra, con il coinvolgimento di tutto l'ileo omolaterale e del terzo medio-proximale del femore di destra; ciò confermava il sospetto diagnostico di interessamento pagetico di tipo poliostotico, pur in assenza di sintomatologia dolorosa o compressiva (Fig. 1).

C.V. di anni 74, sesso femminile: dopo il riscontro di iperfosfatemia alcalina (396 mU/ml) nel corso di analisi di preparazione a un intervento di colecistectomia, ha eseguito una Rx del rachide lombare e del bacino che ha evidenziato un quadro radiologico di tipo pagetico in più di un distretto scheletrico. Successivamente una scintigrafia ossea, in cui si osservava un accumulo del radiotracciante a carico dell'emicingolo pelvico a destra e del V metamero lombare, ha confermato la diagnosi.

O.S. di anni 76, sesso maschile: è giunto alla nostra osservazione circa due anni fa, dopo un intervento di impianto di endoprotesi all'articolazione coxofemorale sinistra per coartrosi severa. A una Rx del bacino, eseguita in preparazione all'intervento, erano state riscontrate tipiche lesioni pagetiche a carico del-

FIGURA 1. SCINTIGRAFIA OSSEA NELLA QUALE SI EVIDENZIA L'ANOMALA FISSAZIONE DEL TRACCIANTE OSTEOTROPO A LIVELLO DELLA BRANCA ISCHIO-PUBICA SINISTRA, CON IL COINVOLGIMENTO DI TUTTO L'ILEO OMOLATERALE E DEL TERZO MEDIO-PROSSIMALE DEL FEMORE DI DESTRA, A CONFERMA DEL SOSPETTO DIAGNOSTICO DI INTERESSAMENTO PAGETICO DI TIPO POLIOSTOTICO



l'osso iliaco sinistro (malattia di Paget monostotica), oltre all'incremento della fosfataseemia alcalina: 455 mU/ml (Fig. 2).

U.S. di anni 82, sesso maschile: dopo un lieve trauma accidentale ha eseguito una Rx del bacino per escludere eventuali fratture e nel corso dell'esame è stata osservata una lesione di aspetto cosiddetto "cotonoso" a carico dell'osso iliaco destro. Gli esami ematochimici hanno confermato il sospetto di malattia di Paget monostotica per la presenza di iperfosfataseemia alcalina (379 mU/ml). La fosfataseemia acida, la calcemia e la fosforemia (risultate nella norma) hanno permesso una diagnosi differenziale rispetto a metastasi osteosclerotiche da carcinoma prostatico.

Terapia. La malattia di Paget, essendo caratterizzata da un eccezionale aumento del metabolismo scheletrico, risponde molto rapidamente alla somministrazione di farmaci inibitori del riassorbimento osseo [3]. Nei no-

FIGURA 2. RX DEL BACINO, CON RISCONTRO DI TIPICHE LESIONI PAGETICHE A CARICO DELL'OSSO ILIACO SINISTRO (MALATTIA DI PAGET MONOSTOTICA), SEDE DI IMPIANTO DI ENDOPROTESI



stri pazienti è stato perciò intrapreso un trattamento farmacologico con neridronato (25 mg i.m. ogni 4 settimane) e vitamina D₃ con bolo settimanale, e poi mensile (25.000 UI *per os*).

Conclusioni. Dopo 12 mesi di terapia, nei nostri pazienti si è registrata una normalizzazione della fosfataseemia alcalina totale (ALP) che, essendo strettamente legata all'incremento del *turnover*, rappresenta il *marker* con maggiore sensibilità diagnostica [4]; inoltre in pazienti senza malattie epatiche, come quelli della nostra casistica, la ALP totale riflette con sufficiente accuratezza l'attività globale della malattia nel tempo. Oltre a ciò, grazie all'aumentato introito di vitamina D, si è assistito a un netto miglioramento della capacità e forza muscolare [5], che ha permesso ai pazienti un normale svolgimento delle attività della vita quotidiana e ha ridotto nello stesso tempo il rischio di fratture.

Bibliografia

1. Filippini P, Cristallini S, Policani G et al (1998) Paget's disease of bone: benefits of neridronate as a first treatment and in cases of relapse after clodronate. *Bone* 23:543-548
2. Joshua F, Epstein M, Major G (2003) Bisphosphonate resistance in Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum* 48:2321-2323
3. Benucci M, Dolenti S, Saviola G, Manfredi M (2006) Studio di confronto tra neridronato e clodronato nel morbo di Paget in una casistica ambulatoriale. *Reumatismo* 3:383(P 13)
4. Merlotti D, Gennari L, Martini G et al (2007) Comparison of different intravenous bisphosphonate regimens for Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 22:1510-1517
5. Adami S, Bevilacqua M, Broggin M et al (2002) Short-term intravenous therapy with neridronate in Paget's disease. *Clin Exp Rheumatol* 20:55-58

APPROPRIATEZZA DELLA SUPPLEMENTAZIONE DI VITAMINA D₃ E DELL'ATTIVITÀ FISICA ADATTATA NEL RIDURRE IL RISCHIO DI CADUTE NELL'ANZIANO ULTRAOTTANTENNE AMBULATORIALE

Domenico Maria Carlucci, Giorgio Zanardi, Paolo Chiodera, Andrea Melani, Elio Volta, Vittorio Coiro

Corso di Laurea Specialistica in Scienze e Tecniche delle Attività Motorie Preventive e Adattate, Università degli Studi di Parma

Introduzione. Nell'anziano ultraottantenne ambulatoriale sono stati identificati vari fattori predittivi, scheletrici ed extrascheletrici, di rischio di caduta e quindi di probabile frattura (facilità di caduta) indipendenti dalla densità minerale ossea (*bone mineral density*, BMD) e facilmente identificabili nella pratica clinica [1,2], la cui molteplicità riflette la patogenesi multifattoriale di una frattura. Alcuni di questi fattori si identificano con l'instabilità posturale, uno scarso equilibrio dinamico [3], una riduzione della forza muscolare e della velocità di deambulazione, espressione della ridotta attività fisica [4], una ipercifosi dorsale con angolo di Cobb >55°, associata a deficit muscolari paravertebrali e a fratture vertebrali dorsali [1], un livello sierico di 25-idrossivitamina D <30 ng/ml, responsabile non solo della comparsa di osteoporosi secondaria, ma anche di una specifica miopatia prossimale che porta a un precario equilibrio dinamico e quindi a una aumentata propensione alle cadute [5].

Obiettivi. Lo scopo dello studio è quello di documentare con metodo sperimentale la possibilità di modificare alcuni di questi fattori predittivi extrascheletrici, attraverso l'implementazione di interventi non farmacologici e di strategie multidisciplinari come il cambiamento dello stile di vita e la supplementazione *per os* di vitamina D₃ negli anziani carenti. Si intende valutare se esista una correlazione tra i livelli sierici di vitamina D₃ e la qualità del cammino e se questa associazione sia influenzata da un protocollo riabilitativo che comprende un'attività fisica adattata finalizzata a migliorare il controllo del tronco, le autonomie nei passaggi posturali e la qualità del cammino con o senza ausili, con l'obiettivo di ridurre il rischio di caduta e quindi di frattura. Con l'attività fisica adattata si cerca di individuare percorsi di atti-

vità modificate che possano permettere alle persone con disabilità di condurre attività motorie.

Metodi. Centotrentacinque anziani ambulatoriali, età media 83 anni (80-86), di entrambi i sessi, con ipovitaminosi D₃ (<30 ng/ml), paratormone (PTH) >65 pg/ml e BMD femorale, effettuata con la tecnica DEXA, inferiore a -2,5 DS, sono stati randomizzati in tre gruppi omogenei di 45 anziani ciascuno:

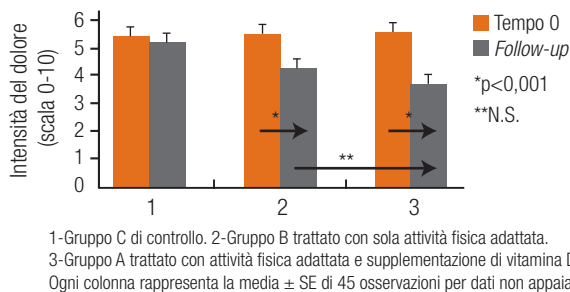
- gruppo A, trattati con supplementazione di un bolo settimanale di vitamina D₃ pari a 7000 UI, e con attività fisica adattata a giorni alterni (tre sedute settimanali), in gruppi di 9, della durata di circa un'ora, presso una palestra del territorio per sei mesi
- gruppo B, trattati solo con attività fisica adattata, con le stesse modalità del gruppo A
- gruppo C di controllo, senza alcun trattamento.

Lo studio ha incluso anziani non operati di osteosintesi o di artroprotesi agli arti inferiori, non in trattamento con terapie che potessero influenzare la massa ossea (BMD) e in assenza di patologie osteoarticolari e neurologiche medio-gravi invalidanti. Alcuni di questi pazienti utilizzavano mezzi ausiliari per recuperare l'autonomia del cammino. Al momento dell'arruolamento (tempo 0) e dopo sei mesi al *follow-up*, sono stati misurati: i valori sierici di 25-idrossivitamina D e di PTH, la VAS dolore, il test del cammino (*Up and Go Timed Test*) e il test dell'indice secondo Hauser. Quest'ultimo test permette di stabilire se l'anziano ha raggiunto una condizione di autonomia con l'uso o meno di strumenti ausiliari [6]. I dati sono stati analizzati statisticamente e confrontati utilizzando il *t-test* di Student per dati appaiati e non. La significatività è stata posta al 5%.

Risultati. I valori basali nei due gruppi A e B prima del trattamento non mostravano differenze significative

rispetto al gruppo C di controllo senza terapia. Nel gruppo C la valutazione della VAS dolore e le valutazioni della qualità del cammino al *follow-up* a 6 mesi non hanno mostrato differenze significative rispetto al basale. I valori medi di 25-idrossivitamina D e PTH a 6 mesi sono risultati rispettivamente >30 ng/ml e <65 pg/ml nel gruppo A, mentre nei gruppi B e C sono rimasti invariati rispetto al tempo 0. La BMD femorale non è variata rispetto ai valori basali in tutti e tre i gruppi: -2,5 DS. I gruppi A e B hanno mostrato entrambi una significativa variazione in positivo dei punteggi delle scale sia soggettive sia oggettive nei confronti del gruppo C di controllo ($p < 0,001$) (Figg. 1,2). Inoltre la qualità del cammino a 6 mesi risulta essere significativamente migliorata nel gruppo A vs gruppo B e vs gruppo C (Figg. 2,3).

FIGURA 1. VARIAZIONE DELLA VAS DOLORE AL FOLLOW-UP A 6 MESI RISPETTO AL TEMPO 0



Conclusioni. Entrambi i trattamenti garantiscono riduzione del dolore e incremento di alcuni dei fattori di protezione dalle cadute rispetto al gruppo C di controllo. Inoltre una valutazione comparativa tra il trattamento con la sola attività fisica adattata e l'attività fisica adattata associata a vitamina D₃ ha evidenziato che quest'ultima è maggiormente efficace nel rafforzare l'autonomia e la qualità del cammino. Lo stile e le abitudini di vita in questi ultimi decenni hanno subito un cambiamento, condizionati principalmente dall'invecchiamento della popolazione e da una riduzione fisiologica dell'attività fisica, entrambi problemi rilevanti in tema di sanità pubblica. L'attività fisica deve essere considerata un mezzo attraverso il quale la popolazione si avvicina a una nuova cultura di prevenzione e di responsabilizzazione nei confronti del proprio benessere psicofisico. Con "attività fisica adattata" si indica una materia interdisciplinare che

FIGURA 2. VARIAZIONE DEL CAMMINO CON AUSILI AL FOLLOW-UP A 6 MESI RISPETTO AL TEMPO 0

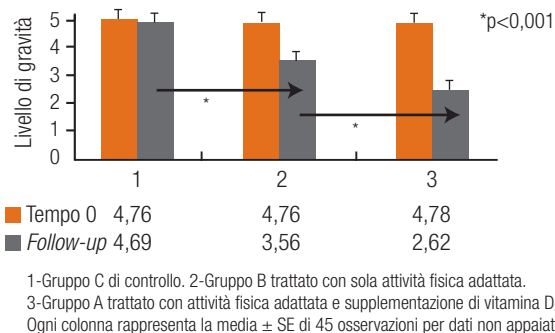
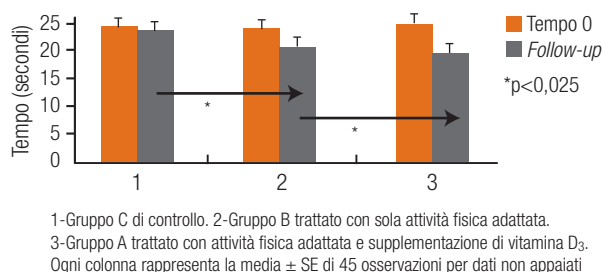


FIGURA 3. VARIAZIONE DEL TEST DEL CAMMINO (UP AND GO TIMED TEST) AL FOLLOW-UP A 6 MESI RISPETTO AL TEMPO 0



comprende l'educazione fisica, le discipline sportive, la riabilitazione e le scienze motorie al servizio delle persone con disabilità. Si tratta di programmi di esercizio svolti in gruppo per persone con malattie croniche, finalizzati alla modificazione dello stile di vita per la prevenzione secondaria e terziaria della disabilità.

Bibliografia

1. Sinaki M, Brey RH, Hughes CA et al (2005) Balance disorder and increased risk of falls in osteoporosis and kyphosis: significance of kyphotic posture and muscle strength. *Osteoporos Int* 16:1004-1010
2. Kanis JA, Johnell O, De Laet C et al (2004) A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 35:375-382
3. Tinetti ME, Speechley M, Ginter SF (1988) Risk factors for falls among elderly persons living in the community. *N Engl J Med* 319:1701-1707
4. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al (1995) Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 332:767-773
5. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC et al (2004) Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 291:1999-2006
6. Hauser SL, Dawson DM, Leirich JR et al (1983) Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *N Engl J Med* 308:173-180

EFFETTO ACUTO DELLA SOMMINISTRAZIONE INTERMITTENTE DI PTH(1-84) SUI LIVELLI SIERICI DI 25(OH)D IN DONNE AFFETTE DA OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE

Stefania Boldini, Francesco Bertoldo, Serena Pancheri, Sonia Zenari, Vincenzo Lo Cascio
Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Verona

Introduzione. La somministrazione intermittente di PTH(1-84) sia *in vitro* sia *in vivo* determina un effetto anabolico sull'osso con aumento della BMD, non solo con azione diretta sugli osteoblasti ma anche con la produzione endogena di 1,25(OH)₂D a livello renale tramite la conversione da 25(OH)D a 1,25(OH)₂D [1,2]. Adeguati livelli di 25(OH)D sono condizione indispensabile per le esigenze del metabolismo fosfocalcico nella regolazione della secrezione di PTH e per le azioni extrascheletriche della vitamina D, e sono inoltre essenziali per un'adeguata risposta alla terapia per l'osteoporosi. Studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che la somministrazione di PTH(1-84) e l'innalzamento dei livelli endogeni di PTH determinano un incremento della conversione da 25(OH)D a 1,25(OH)₂D [3,4] anche acutamente, riducendo l'emivita della 25(OH)D.

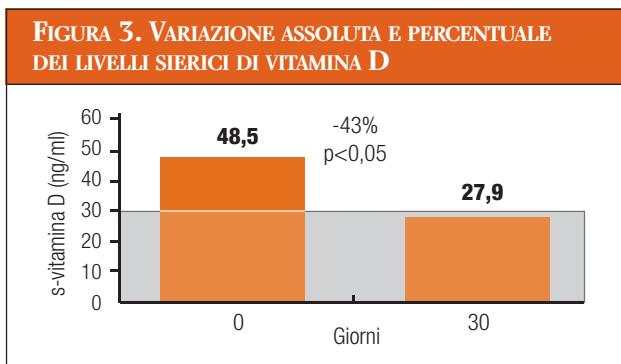
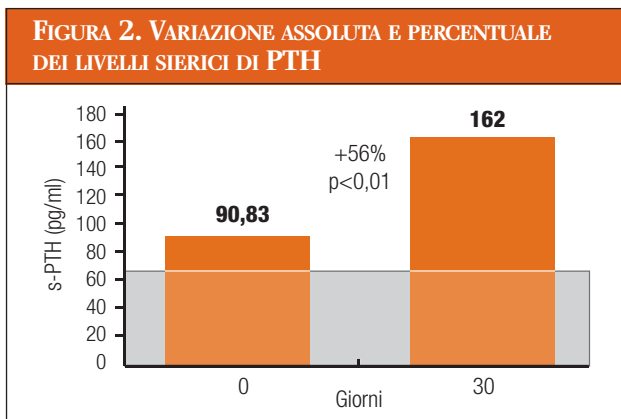
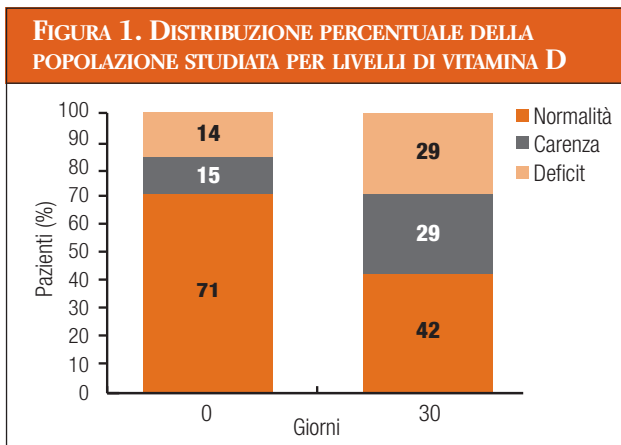
Obiettivi. È possibile che la somministrazione intermittente di PTH(1-84) possa determinare un'aumentata conversione della 25(OH)D circolante. Scopo del nostro studio è stato quello di valutare gli effetti acuti, dopo somministrazione di PTH(1-84) 100 µg/die s.c., sui livelli sierici di 25(OH)D, PTH e calcio.

Materiali e metodi. Sono state incluse nello studio 10 donne affette da osteoporosi post-menopausale severa (secondo i criteri della Nota 79 dell'AIFA) con età media 74,5 ± 5,9 anni, altezza 155,2 ± 9,7 cm, peso 58,2 ± 5,8 kg. Il 57% delle pazienti aveva precedentemente assunto alendronato per 26 ± 5 mesi; l'1% aveva assunto ranelato di stronzio per 1 mese e il 42% non era stato sottoposto ad alcuna terapia. I livelli sierici medi di calcio (s-Ca) al basale erano 9 ± 0,5 mg/dl, s-PTH 42,1 ± 4,2 pg/ml, s-vitamina D 48,5 ± 26,8 ng/ml. Le pazienti sono state pretrattate con una dose di carico di colecalciferolo (300.000 UI, 2

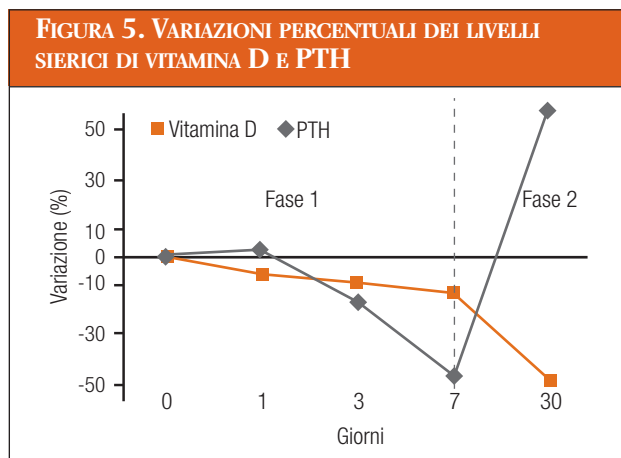
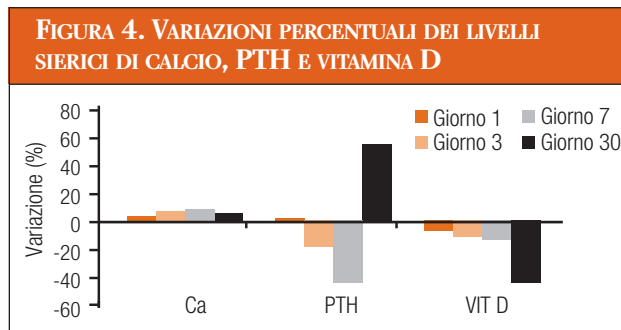
fiale consecutive) al fine di normalizzare il deficit, con successiva (dopo 21 giorni) somministrazione di una dose di mantenimento con boli ogni 2 mesi (colecalciferolo 100.000 UI) per garantire un apporto medio giornaliero di 1666 UI; la somministrazione giornaliera di PTH(1-84) s.c. è stata iniziata dopo correzione dei livelli di vitamina D. Abbiamo dosato s-vitamina D, s-PTH e s-Ca al basale, all'inizio della terapia con PTH(1-84) e dopo 1, 3, 7 e 30 giorni dall'inizio della stessa. Sono state utilizzate le seguenti metodiche: s-Ca: Roche/Hitachi, CV 10% (v.n. 8,9-10 mg/dl); s-25(OH)D: Diasorin Liaison 25OH vitamin D Total, CV <15% (v.n. 30-80 ng/ml); s-PTH: Diasorin Liaison N-tact PTH CV <10% (v.n. 10-65 pg/ml).

Risultati. All'inizio della terapia il 71% delle pazienti aveva valori di vitamina D nella norma (>30 ng/ml) (Fig. 1); i valori di s-PTH erano nella norma (<65 pg/ml) nel 57% dei casi (Fig. 2). In corso di terapia con PTH(1-84) abbiamo registrato un progressivo aumento della calcemia, con valori fino a 10,2 mg/dl (+6%) al 7° giorno. I valori di s-Ca si sono poi ridotti al 30° giorno fino a valori non diversi da quelli basali (9,87 ± 0,97 mg/dl; +3%). I valori di s-PTH sono progressivamente scesi fino a 63 ± 73 pg/ml (-43%, p <0,05) al 7° giorno, per poi aumentare fino a valori di 162 ± 313 pg/ml (+56%, p <0,01) al 30° giorno (Figg. 2,3). I livelli sierici di vitamina D si sono progressivamente ridotti per tutto il periodo di *follow-up* fino al valore di 27,9 ± 14,2 ng/ml (-43%, p <0,05) (Figg. 3,4). A 30 giorni la percentuale di soggetti con normali livelli di vitamina D è passata dal 71 al 42%, i soggetti con valori insufficienti (10-20 ng/ml) sono passati dal 15 al 29% e i soggetti con deficit vitaminico (<10 ng/ml) dal 14 al 29% (Fig. 1).

Discussione e conclusioni. Sebbene la dose di vitamina D somministrata in bolo corrispondente a circa



1666 UI/die appaia generalmente adeguata al mantenimento di adeguati valori di 25(OH)D, anche in base alla prolungata emivita plasmatica della molecola, a seguito della terapia con PTH(1-84) si rileva un significativo e precoce calo dei livelli di 25(OH)D. È possibile che il PTH(1-84) nella fase 1 favorisca la conversione da 25(OH)D a 1,25(OH)₂D, con aumento di s-Ca e riduzione del s-PTH, mentre nella fase 2 l'ulteriore decremento della 25(OH)D non sia sufficiente a sostenere adeguati livelli di 1,25(OH)₂D con risposta se-



condaria del PTH (Fig. 5). Peraltro gli effetti della coesistenza di un iperparatiroidismo secondario in corso di terapia con PTH(1-84) non sono stati fino a oggi indagati.

I nostri dati supportano l'ipotesi che la somministrazione in bolo di colecalciferolo non sia sufficiente a mantenere adeguati livelli di 25(OH)D in corso di terapia con PTH(1-84) per un'eccessiva conversione. In alternativa, i boli devono determinare livelli di 25(OH)D molto più elevati al fine di garantire una "riserva" adeguata.

Bibliografia

1. Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM et al (2003) Direct comparison of sustained infusion of human parathyroid hormone-related protein-(1-36) versus hPTH-(1-34) on serum calcium, plasma, 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations, and fractional calcium excretion in healthy human volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1603-1609
2. Nakajima K, Nohtomi K, Sato M et al (2009) PTH(7-84) inhibits PTH(1-34)-induced 1,25(OH)₂D₃ production in murine renal tubules. *Biochem Biophys Res Commun* 381:283-287
3. Bertoldo F, Pancheri S, Zenari S et al (2009) Serum 25-hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion. *J Bone Miner Res* 2009; 25:447-454
4. Lips P (2004) Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol* 89-90:611-614

INCIDENZA DI FRATTURA DI FEMORE: VALUTAZIONE RETROSPETTIVA IN UN PERIODO DI 6 ANNI A VENEZIA

Adriano Bonazza¹, Roberto Mameli¹, Paolo Morachiello²
¹U.O. Medicina Nucleare, Ospedale SS. Giovanni e Paolo, Venezia;
²U.O. Nefrologia, Ospedale all'Angelo, Mestre-Venezia

Introduzione. Alcuni Autori hanno di recente riportato dati che indicano una tendenza alla riduzione dell'incidenza di frattura di femore negli Stati Uniti [1].

Tuttavia i dati pubblicati da altri Autori, di Paesi diversi, indicano un'incidenza costante o addirittura in aumento [2].

Obiettivi. Valutare l'incidenza di frattura di femore in un periodo di 6 anni (2003-2008), in uomini e donne di oltre 65 anni, in un bacino di utenza di circa 300.000 persone che vivono nel territorio della città di Venezia.

Circa un terzo della popolazione della città di Venezia abita nel centro storico, ampia zona pedonale dove non sono presenti automobili, mentre gli altri due terzi vivono in una città "nuova" (Mestre) dove sono liberamente ammessi veicoli a motore su ruota.

Nel centro storico, i residenti "devono" camminare per svolgere le normali attività legate alle necessità quotidiane.

Metodi. La fonte dei dati relativi alle fratture femorali è rappresentata dai codici ICD9-CM per frattura di femore degli Ospedali di Mestre e di Venezia;

per i dati sulla popolazione generale necessari per calcolare l'incidenza, abbiamo consultato il censimento del Comune, aggiornato annualmente.

Risultati. L'incidenza totale di frattura di femore in soggetti, uomini e donne, di oltre 65 anni, suddivisa per anni nel periodo compreso tra il 2003 e il 2008, in una popolazione totale di circa 300.000 persone che vivono a livello del mare nella città di Venezia, è riportata in Tabella 1. Le fratture di femore nel corso del periodo di valutazione sono state 511 ± 29 per anno; non si è evidenziata alcuna tendenza alla riduzione dell'incidenza nel tempo, né per le donne né per gli uomini.

Un'incidenza totale inferiore (in media $-1,1\%$ rispetto a quella di Venezia) è stata rilevata a Mestre, sia per le donne sia per gli uomini.

Conclusioni. La superiore incidenza di fratture rispetto a quella rilevata a Mestre si può spiegare con il fatto che la popolazione di Venezia ha un'età media più alta e può essere maggiormente esposta a rischio di frattura, a causa di differenze nello stile di vita.

In alternativa, la differenza può essere semplicemente dovuta a un vizio statistico causato dalla

TABELLA 1. INCIDENZA DI FRATTURA DI FEMORE (CASI PER 1000 ABITANTI DI OLTRE 65 ANNI) NEL PERIODO 2003-2008 A MESTRE E A VENEZIA CENTRO STORICO

Anno	Venezia (donne)	Mestre (donne)	Venezia (uomini)	Mestre (uomini)
2003	9,1	9	3,7	3,5
2004	10,1	9,8	4,6	3,7
2005	10,4	9,6	4,9	3,8
2006	11,3	9,3	4,2	2,5
2007	11,3	8,7	4,1	3,8
2008	10,8	9,8	4,5	3,6

“fuga” dei pazienti di Mestre verso istituzioni private, che non sono disponibili a Venezia centro storico; qui, salvo rare eccezioni, ogni paziente fratturato di femore viene ricoverato nell’Ospedale pubblico locale.

Bibliografia

1. Gehlbach SH, Avrunin JS, Puleo E (2007) Trends in hospital care for hip fractures. *Osteoporos Int* 18:585-591
2. Mann E, Icks A, Haastert B, Meyer G (2008) Hip fracture incidence in the elderly in Austria: an epidemiological study covering the years 1994 to 2006. *BMC Geriatr* 8:35

UTILIZZO TOPICO DEI BISFOSFONATI IN IMPLANTOLOGIA

Raffaele Volpi, Giorgio Perfetti, Tiziano Testori, Paolo Trisi, Francesco Zuffetti, Massimo Del Fabbro, Teocrito Carlesi, Fabio Galli, Matteo Capelli, Stefano Rosini, Fabrizio Rossi
Società Italiana Studio Bisfosfonati in Odostomatologia, in collaborazione con BIOCRA (BIOMaterial Clinical and histological Research Association)

Introduzione. I bisfosfonati sono farmaci di sintesi caratterizzati da un elevato tropismo per il tessuto osseo; essi influenzano il metabolismo dell'osso, che è capace di adattamento attraverso alcune cellule specializzate, rappresentate da osteoblasti, osteoclasti, osteociti e cellule di rivestimento. Queste ultime provengono direttamente da cellule reticolari stromali mesenchimali e possiedono un ruolo strategico fondamentale nel trasporto di ioni minerali e di altre sostanze nutritive. I bisfosfonati sono a oggi prevalentemente utilizzati nel trattamento delle patologie osteo-metaboliche.

Si distinguono i non-aminobisfosfonati, tra cui etidronato, utilizzato inizialmente per inibire le calcificazioni ectopiche e successivamente come farmaco antiassorbitivo, clodronato e tiludronato, che hanno una preminente azione inibente il riassorbimento osseo rispetto a quella che ostacola la mineralizzazione, e gli aminobisfosfonati quali pamidronato, alendronato, ibandronato, neridronato, risedronato, zoledronato.

Scopo di questa ricerca è quello di indagare da un punto di vista istomorfometrico la risposta dei tessuti ossei e la percentuale di BIC (contatto osso-impianto) all'inserimento in una zona test di un impianto trattato con una soluzione di bisfosfonato (impianto test) rispetto a un impianto non trattato (impianto controllo).

Materiali e metodi. Lo studio è stato effettuato su una paziente di 53 anni sottoposta a due mini-impianti $7 \times 3,75$ mm nella zona della tuberosità mascellare destra, 6 *fixture* per riabilitazione di *overdenture* su impianti. Nel lato test, l'impianto era trattato con un non-aminobisfosfonato (clodronato), mentre l'impianto del lato controllo non era

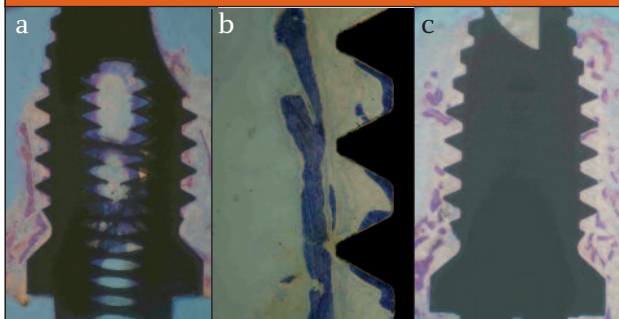
trattato. Dopo 2 mesi gli impianti sono stati rimossi ed è stata effettuata una valutazione istologica e istomorfometrica (BV-BIC).

Risultati. In corrispondenza dell'impianto test, la trabecolatura vicina alla superficie implantare è costituita da un nucleo centrale di osso maturo lamellare circondato da uno strato di osso immaturo. Alcune vecchie trabecole ossee sono presenti nell'osso di nuova formazione e non sono state rimosse dall'irrigazione del sito con soluzione fisiologica. In alcune zone le superfici ossee sono state coperte da strati di osteoide e osteoblasti, nonché da osteoclasti in fase di riassorbimento. L'impianto test trattato con bisfosfonato mostra una percentuale molto elevata della propria superficie ricoperta da osso neoformato (BIC = 39,85%), pari a oltre 2 volte la quantità di osso che circonda l'impianto (BV = 18,26%) (Fig. 1a). L'osso neoformato ha coperto un'ampia porzione della superficie implantare, penetrando in profondità nelle spire dell'impianto (Fig. 1b).

Viceversa nell'impianto controllo, non trattato con bisfosfonato, l'osso peri-implantare ha una struttura a bassa densità e un numero molto ridotto di punti di contatto osso-impianto (Fig. 1c).

Discussione e conclusioni. L'alta percentuale di successo degli impianti osteointegrati può risultare compromessa a causa delle caratteristiche anatomiche del sito ricevente; è stato, infatti, riportato come fattore correlabile al fallimento implantare un osso di densità ridotta e fortemente riassorbito. L'obiettivo del miglioramento del successo a lungo termine del trattamento implanto-protesico ha ampliato il campo di ricerca alla verifica del-

**FIGURA 1. VALUTAZIONE ISTOLOGICA
E ISTOMORFOMETRICA: IMPIANTO TEST (A,B)
E IMPIANTO CONTROLLO (C)**



l'efficacia di alcuni mediatori biologici del processo di guarigione, tra i quali i bisfosfonati. La riparazione della lesione chirurgica indotta da procedure di incorporazione di impianti dentali prevede l'innescò di una risposta biologica che porta alla riparazione dei tessuti danneggiati e all'integrazione anchilotica dell'inserito alloplastico.

L'interesse in campo odontoiatrico per farmaci che possano promuovere e migliorare l'osteointegrazione degli impianti dentali, prevenendone anche la perdita, è andato aumentando negli ultimi anni. In letteratura sono presenti numerosi studi che indagano possibili opzioni farmacologiche per il trattamento delle superfici implantari, per il mantenimento della massa ossea e della sua qualità.

L'uso locale di bisfosfonati in chirurgia parodontale aumenta il RAP (fenomeno di accelerazione regionale). Il RAP è la risposta riparativa a uno stimolo nocivo e l'utilizzo di bisfosfonati accelera tale processo riparativo. Questo fenomeno accelera la guarigione da 2 a 10 volte rispetto alla guarigione fisiologica normale. Il RAP inizia entro pochi giorni dal trauma (procedure implantologiche), presenta picchi tipici a 1 o 2 mesi, nell'osso dura di solito 4 mesi, ma può proseguire per 6-24 mesi prima di esaurirsi. Durante la riparazione ossea i fattori di crescita presenti nell'osso svolgono un ruolo estremamente importante nell'attivazione di differenti tipi di cellule per ogni fase. Questi fattori danno un contributo importantissimo ai processi di RAP. Ciò dimostra che l'utilizzo locale dei bisfo-

sfonati, facilitando il RAP, promuove una riparazione ossea più efficace.

Il nostro gruppo di ricerca ha studiato nell'uomo le potenzialità dell'impiego topico dei bisfosfonati nel contrastare i processi osteolitici peri-implantari e nel promuovere la neoformazione di osso, migliorandone la qualità intorno agli impianti. Dai nostri studi siamo arrivati alla conclusione che l'utilizzo topico di un non-aminobisfosfonato, disodio clodronato, aumenta il tasso di sopravvivenza implantare nei settori latero-posteriori, per i quali sono riportate in letteratura le percentuali di fallimento più elevate. Nello studio non si è evidenziato alcun effetto collaterale avverso dell'utilizzo topico di bisfosfonato. L'utilizzo locale dei bisfosfonati non interferisce con le superfici implantari, ma la loro azione si esplica sulla modulazione in senso positivo della risposta delle cellule ossee. Gli studi più recenti hanno messo in evidenza che *target* dell'azione di questi farmaci non sono solo gli osteoclasti, ma anche gli osteoblasti, gli osteociti e il sistema immunitario: quindi essi non hanno solo un effetto antiriasorbitivo, ma influenzano in maniera positiva la qualità ossea e hanno un'azione antitumorale e antimicrobica.

Indubbiamente questa ricerca, insieme alle più recenti conoscenze di immunobiologia cellulare ossea e di farmacologia dei bisfosfonati, rappresenta uno stimolo promettente e incoraggiante a utilizzare questi farmaci, oltre che per uso sistemico, anche localmente nel trattamento di varie malattie caratterizzate dall'eccessiva attività collagenolitica. Per quanto riguarda clodronato, che potremmo definire "farmaco intelligente", si aprono nuove frontiere terapeutiche nel settore delle malattie caratterizzate da distruzione del tessuto connettivale e dei tessuti duri e molli, quali periodontiti, perimplantiti, artriti e invasioni tumorali, oltre che nella prevenzione della perdita della BMD peri-protetica. Un nuovo utilizzo terapeutico potrebbe essere la sua applicazione in implantologia, in chirurgia orale e maxillofaciale, in parodontologia, endodonzia, ortopedia, reumatologia e nel settore dei biomateriali.

EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DI NERIDRONATO E IBANDRONATO NEL TRATTAMENTO DELLA OSTEOPOROSI LOCALIZZATA TRANSITORIA (*BONE MARROW EDEMA SYNDROME*)

Guido Rizzi, Silvio Canetti, Mauro Gallo, Franco Beghè
Struttura Complessa di Medicina Interna e Ambulatorio di Reumatologia
e Malattie Osteometaboliche, Ospedale di Imperia, ASL 1 Imperiese

Introduzione. L'osteoporosi localizzata transitoria (OLT) è un rara patologia caratterizzata da aumento del *turnover* osseo e, in assenza di eventi traumatici scatenanti, da dolore invalidante al sito scheletrico colpito, generalmente le grosse articolazioni degli arti inferiori; la sintomatologia esacerbata dal carico talora impedisce la deambulazione ed è resistente ad antinfiammatori e antidolorifici. La risonanza magnetica evidenzia la presenza di edema midollare osseo (*bone marrow edema syndrome*) documentata dalla riduzione dell'intensità di segnale in T1 e dall'incremento di segnale nelle acquisizioni in T2 e STIR.

I bisfosfonati sono farmaci efficaci nel trattamento di condizioni cliniche caratterizzate da aumento del *turnover* osseo come l'osteoporosi e la malattia di Paget. Il nostro studio è stato finalizzato a valutare l'efficacia e la tollerabilità di due bisfosfonati, neridronato e ibandronato, nel ridurre il dolore associato alla OLT.

Materiali e metodi. Sedici pazienti (5 maschi e 11 femmine) affetti da OLT sono stati inseriti nel nostro studio. Essi presentavano una sindrome dolorosa dell'anca (6 pazienti), del ginocchio (3 pazienti) o della caviglia/piede (7 pazienti) in assenza di evento traumatico scatenante e con evidenza alla RMN di edema midollare osseo. Gli esami di laboratorio erano nella norma.

La valutazione del dolore è stata effettuata mediante scala visuo-analogica (VAS) secondo un modello lineare 0-100 mm contrassegnato a sinistra come "dolore assente" (*score* 0) e a destra come "dolore massimo" (*score* 10). La valutazione è stata effettuata prima del trattamento e mensilmente sino al 6° mese.

Dodici pazienti (5 OLT della testa e/o del collo e/o del grande trocantere del femore; 3 OLT della metafisi

distale del femore e 4 OLT della caviglia/piede) sono stati trattati con neridronato 100 mg e.v. ogni quattro giorni per un totale di quattro somministrazioni; quattro pazienti (1 OLT della testa del femore e 3 OLT della caviglia/piede) con ibandronato 3,0 mg e.v. Una seconda somministrazione di ibandronato era eventualmente prevista al 2° o al 3° mese. Tutti i pazienti hanno ricevuto supplementazione di calcio (1 g) e di vitamina D₃ (800 UI).

Risultati. Le caratteristiche dei pazienti sono riportate nella Tabella 1. In sei, che lamentavano dolore alla regione inguinale e in parte lungo la coscia, era interessata la regione della testa e/o del collo del femore e in due casi vi era coinvolgimento anche del grande trocantere; tre pazienti con gonalgia presentavano interessamento edematoso della metafisi distale del femore; in sette era presente edema midollare osseo della caviglia e/o della regione tarso-calcaneare.

Neridronato e ibandronato hanno indotto un rapido e significativo miglioramento della sintomatologia dolorosa (Fig. 1). Il valore medio della VAS è diminuito nel gruppo neridronato da $7,91 \pm 1,08$ a $0,7 \pm 0,8$ ($p < 0,001$) e nel gruppo ibandronato da $8,25 \pm 0,95$ a

TABELLA 1. CARATTERISTICHE BASALI DEI 16 PAZIENTI

Sesso (maschi/femmine)	5/11
Età media: anni \pm DS (<i>range</i>)	$57,62 \pm 12,24$ (39-81)
VAS: media \pm DS (<i>range</i>)	$8,00 \pm 1,03$ (6-10)
Durata della sintomatologia: settimane \pm DS (<i>range</i>)	$9,31 \pm 7,15$ (2-24)
Farmaci utilizzati (n. di pazienti):	
FANS/antidolorifici non oppioidi	11
oppioidi	5
altri farmaci	1

FIGURA 1. SCALA VISUO-ANALOGICA (VAS) DEL DOLORE AL BASALE E DOPO TRATTAMENTO CON IBANDRONATO (4 PAZIENTI) E NERIDRONATO (12 PAZIENTI)

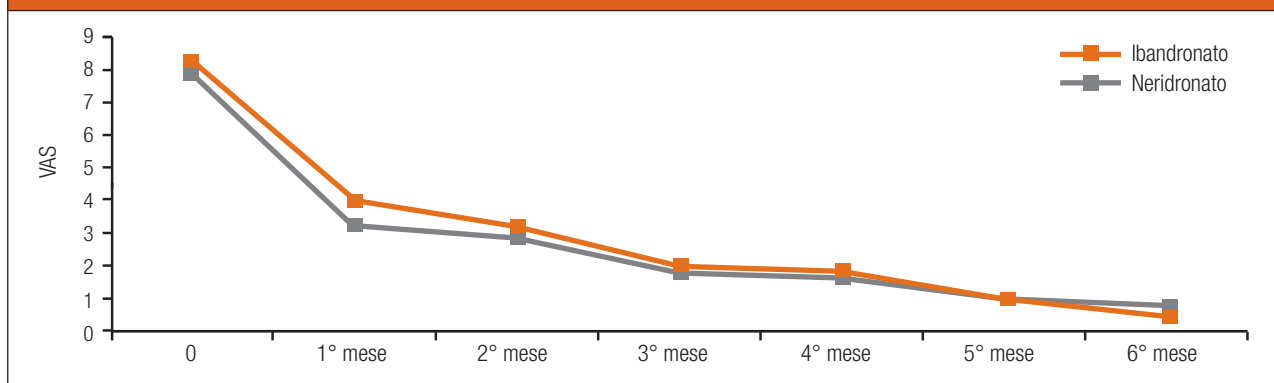
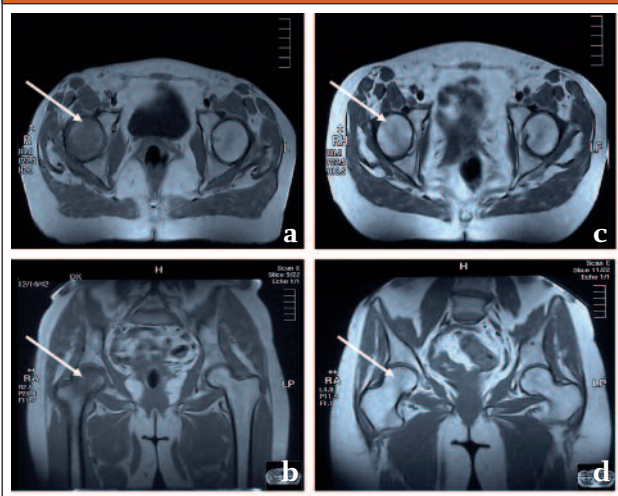


FIGURA 2. OSTEOPOROSI LOCALIZZATA TRANSITORIA DELLA TESTA E DEL COLLO DEL FEMORE DESTRO IN UNA DONNA DI 63 ANNI. A,B RISCONTRO RMN DI EDEMA DELLA TESTA E DEL COLLO DEL FEMORE (FRECCIA). C,D CONTROLLO RMN SEI MESI DOPO TRATTAMENTO CON NERIDRONATO, CON EVIDENZA DI COMPLETA RISOLUZIONE (FRECCIA)



$0,5 \pm 0,2$ ($p < 0,001$). In uno dei pazienti trattati con ibandronato, al secondo mese, sono state necessarie una seconda infusione di farmaco e due sedute di blocco anestetico del simpatico lombare. Il controllo RMN al sesto mese ha messo in evidenza una netta riduzione dell'edema midollare osseo o la sua completa risoluzione in tutti i pazienti (Fig. 2). Entrambi i farmaci sono stati ben tollerati: in un caso trattato con neridronato abbiamo osservato la comparsa di febbre risoltasi spontaneamente dopo 48 ore e in due casi, sempre trattati con neri-

dronato, abbiamo riscontrato una leucopenia transitoria.

Conclusioni. L'OLT è una entità clinica di non chiara patogenesi che colpisce generalmente maschi di 30-50 anni, con un rapporto maschi/femmine di 3/1. La casistica giunta alla nostra osservazione è caratterizzata da un'età media più elevata (>50 anni) e da un rapporto maschi/femmine di 1/2. L'aumento del contenuto idrico midollare, documentato dalla risonanza magnetica, nel contesto del compartimento osseo rigido e inestensibile, sarebbe responsabile, tramite l'aumento della pressione locale, della sintomatologia dolorosa. L'ipossia tissutale, la stasi capillare e la diminuzione del pH, responsabili di perdita ossea extra-osteoclastica, e l'aumentato riassorbimento osseo osteoclastico ne costituirebbero la base fisiopatologica.

Il meccanismo di azione dei bisfosfonati nell'ambito di tale contesto clinico non è ben definito ed è riferibile a un effetto a breve termine (riduzione delle alterazioni del microcircolo, dell'acidosi e dell'edema e inibizione della dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite, del metabolismo anaerobio e della produzione di acido lattico) e a un effetto a lungo termine (inibizione del riassorbimento osseo osteoclastico). Il nostro studio non si poneva obiettivi di comparazione tra i due bisfosfonati utilizzati – poiché la limitatezza della casistica e la varietà dei quadri clinici presi in considerazione non lo avrebbero consentito – ma intendeva documentare l'efficacia e la tollerabilità di tali farmaci nel trattamento di una patologia a rilevante e invalidante manifestazione algica.

RISCHIO DI RIFRATTURA E SUOI DETERMINANTI IN PAZIENTI TRATTATI CON VERTEBROPLASTICA PER FRATTURA VERTEBRALE DA FRAGILITÀ

Carmela Dartizio¹, Enrico Piovan², Camilla Benini¹, Clara Zambarda¹, Alberto Mattarei¹, Luca Idolazzi¹, Alessia Terrini¹, Ombretta Viapiana¹, Elena Fracassi¹, Davide Gatti¹, Vania Braga¹, Maurizio Rossini¹, Silvano Adami¹

¹U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona;

²Servizio di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Introduzione. La vertebroplastica percutanea è una procedura minimamente invasiva che consiste nell'iniezione di cemento nel corpo vertebrale fratturato al fine principale di ridurre il dolore. L'incidenza di rifratture vertebrali e gli eventuali fattori clinici predisponenti non sono stati ancora ben documentati, in particolare nei pazienti trattati con vertebroplastica per fratture vertebrali da fragilità.

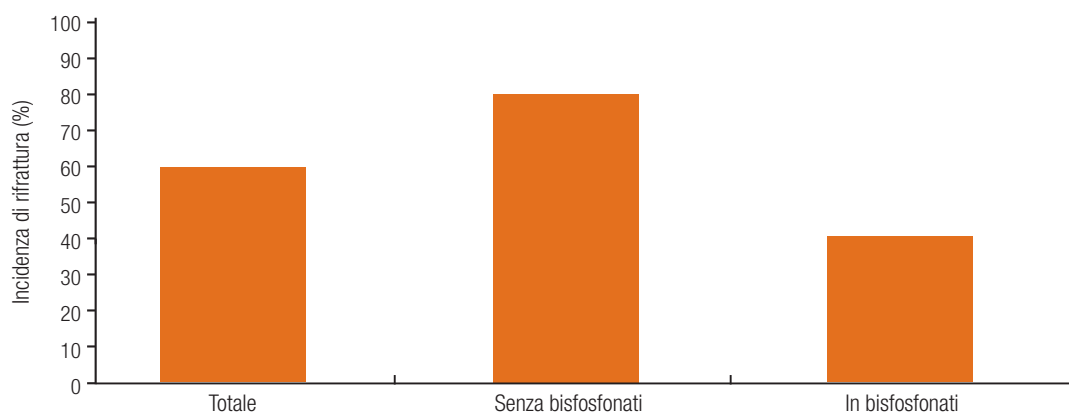
Obiettivi e metodi. Riportiamo i risultati preliminari di uno studio osservazionale retrospettivo sull'incidenza di nuove fratture vertebrali e sulle caratteristiche cliniche e densitometriche di 33 pazienti (25 donne e 8 uomini) trattati media-

mente 2 anni prima (range 1-4) con vertebroplastica presso il locale Servizio di Neuroradiologia per fratture vertebrali non dovute a traumatismo efficiente.

Risultati. L'età media è risultata pari a 73 anni (range 51-91). Per il 67% dei pazienti si trattava di una frattura vertebrale singola. Il *T-score* medio è risultato di $-2,4 \pm 1,1$ alla colonna e di $-2,1 \pm 0,8$ al femore. Il 52% dei pazienti ha presentato una nuova frattura vertebrale successivamente alla vertebroplastica (Fig. 1), spesso (70%) nelle vertebre adiacenti.

I pazienti con nuove fratture vertebrali erano significativamente più anziani (età media 76 anni, ri-

FIGURA 1. INCIDENZA DI NUOVE FRATTURE VERTEBRALI DOPO VERTEBROPLASTICA IN FUNZIONE DEL TRATTAMENTO ANTIRIASSORBITIVO



spetto a 70 anni di quelli che non erano incorsi in una nuova frattura) e avevano un *T-score* al femore significativamente ($p < 0,01$) più basso ($-2,5$ vs $-1,7$).

Nel 27% dei casi dopo la vertebroplastica non era stato prescritto alcun trattamento farmacologico specifico per osteoporosi: in questi pazienti è stata osservata un'incidenza di recidiva nel 78% dei casi, contro il 42% in coloro che erano stati posti in trattamento con antiassorbitivi (in genere aminobisfosfonati orali) (Fig. 1).

Conclusioni. La metà dei pazienti sottoposti a vertebroplastica per fratture vertebrali da fragilità va incontro a una recidiva entro pochi anni. L'età avanzata, una bassa densità minerale ossea e il mancato trattamento farmacologico per osteoporosi rappresentano fattori di rischio. La vertebroplastica per fratture da fragilità dovrebbe sempre essere associata a una valutazione diagnostica e a un trattamento farmacologico specifico. L'uso di bisfosfonati orali riduce il rischio di rifrattura vertebrale, che rimane tuttavia ancora troppo elevato.

PROGETTO EVA (EVALUATION OF VERTEBRAL OSTEOPOROSIS-RELATED ACCIDENTS): STUDIO SULLA PREVALENZA DELLE FRATTURE VERTEBRALI IN UN GRUPPO DI DONNE DI ETÀ COMPRESA TRA 65 E 75 ANNI AFFETTE DA RACHIALGIA DORSALE E/O LOMBARE CRONICA

Franco Beghè¹, Dhia Al Kaffaf² per il gruppo Progetto EVA

¹Struttura Complessa di Medicina Interna e Ambulatorio di Reumatologia e Malattie Osteometaboliche, Ospedale di Imperia, ASL 1 Imperiese;

²Centro Medico Polispecialistico, Imperia

Introduzione e obiettivo. Le fratture osteoporotiche sono causa di dolore e di disabilità e l'incidenza della mortalità che ne deriva è sovrapponibile a quella dell'ictus e del carcinoma mammario. Alterazioni morfologiche vertebrali sono state riscontrate in oltre il 20% dei soggetti di età maggiore di 65 anni. Obiettivo primario dello studio era valutare la prevalenza delle fratture vertebrali in un gruppo di donne di età compresa tra 65 e 75 anni affette da rachialgia dorsale e/o lombare cronica.

Materiali e metodi. Sono state incluse nello studio 174 donne di età compresa tra 65 e 75 anni affette, da 3-6 mesi, da rachialgia cronica e non trattate nei 12 mesi precedenti con farmaci attivi sul metabolismo fosfo-calcico (a eccezione di calcio e/o vitamina D₃). Le pazienti hanno eseguito una radiografia della colonna dorsale e lombare che è stata valutata con morfometria semiquantitativa. Sono state inoltre eseguite una MOC DEXA della colonna lombare e del femore e una valutazione clinico-anamnestica mediante questionario che prevedeva vari parametri, tra i quali il test sul calcio alimentare (1-5 punti: apporto gravemente insufficiente; 6-10 punti: apporto inadeguato; >10 punti: apporto normale) e il *Back Pain Function Score* per la determinazione del livello di difficoltà (nessuna = 0, modesta = 1, elevata = 2, non eseguibile = 3) nel compiere sei attività quotidiane (piegarsi a raccogliere un oggetto, sollevare un oggetto di 4 kg da terra, afferrare un oggetto posto in alto, infilarsi le scarpe e

le calze, entrare o uscire dall'automobile, stare in piedi per circa due ore).

È stato condotto un *t-test* per campioni indipendenti sui parametri della BMD e del *T-score* nelle pazienti con e senza fratture ed è stato utilizzato un modello di regressione logistica per verificare se la probabilità di frattura fosse correlata significativamente con variabili clinico-anamnestiche.

Risultati. Le caratteristiche demografiche della popolazione in studio sono riportate nella Tabella 1. Sono state escluse 18 pazienti poiché non rispondevano a uno dei criteri di inclusione. L'apporto di calcio è risultato inadeguato nel 51% e gravemente insufficiente nel 13% delle pazienti, ma i valori medi non erano significativamente differenti nelle pazienti senza e con frattura: $9,34 \pm 2,6$ vs $8,56 \pm 3,15$ rispettivamente. Le pazienti che presentavano even-

TABELLA 1. CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE DELLE 156 PAZIENTI INCLUSE NELLO STUDIO

	Valore medio \pm DS	Minimo	Massimo
Età (anni)	70,11 \pm 3,35	65,01	75,96
Peso (kg)	64,34 \pm 10,73	35	101
Indice di massa corporea (BMI) (Kg/m ²)	26,05 \pm 4,38	14,95	42,85
Menarca (anni)	13,45 \pm 1,55	10	18
Menopausa (anni)	49,60 \pm 5,13	31	60
Test del calcio alimentare	9,06 \pm 2,80	2	16
<i>Back Pain Function Score</i>	5,36 \pm 3,08	0	14

TABELLA 2. NUMERO E PERCENTUALE DELLE PAZIENTI SENZA E CON EVENTI FRATTURATIVI		
	N	%
Totale di pazienti senza fratture	99	63,46
Totale di pazienti con fratture	54	34,62
1 frattura	24	44,44
2 fratture	17	31,48
3 fratture	10	18,52
4 fratture	2	3,70
Dati mancanti	3	1,92

ti fratturativi erano 54 (34,62%); di queste il 44,44% presentava un singolo evento fratturativo, mentre il 53,70% presentava 2 o più fratture (Tab. 2). Nel 50% dei casi l'evento fratturativo non era stato segnalato nel referto radiologico.

La distribuzione percentuale delle fratture in base alla sede e al tipo è riportata nella Figura 1. Le vertebre più frequentemente sede di frattura erano L1 (valore medio 20,8%), D12 (18,8%), L2 (15,6%), D11 (10,4%), D7 (8,3%) e D8 (7,3%). Le tipologie prevalenti, indipendentemente dalla localizzazione, erano la frattura a cuneo (60,4%) e a lente biconcava (31,3%).

La percentuale di pazienti affetta da osteoporosi in base al *T-score* lombare e al *T-score* della sottoregione del collo femorale era pari a 40% e 45% rispettivamente. I valori medi di BMD (g/cm^2) e di *T-score* della colonna lombare e della sottoregione del collo femorale erano significativamente minori nelle donne fratturate rispetto a quelle senza fratture (Tab. 3). I coefficienti relativi alla variabile *Back Pain Function*

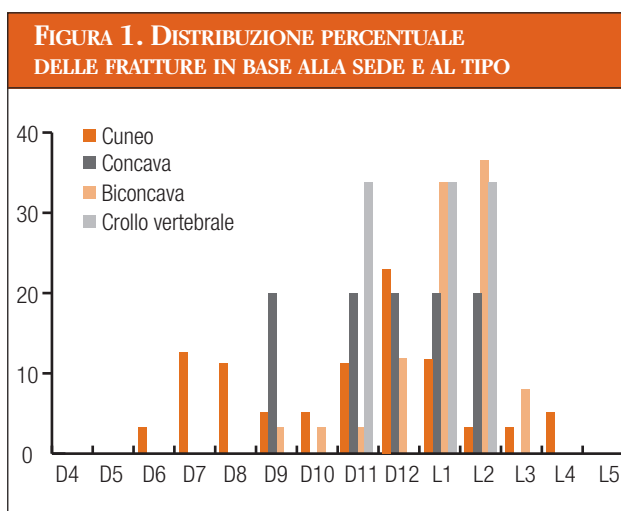


TABELLA 3. VALORI DI BMD E DI T-SCORE DELLA REGIONE DELLA COLONNA LOMBARE E DELLA SOTTOREGIONE DEL COLLO FEMORALE NELLE PAZIENTI CON E SENZA FRATTURA (T-TEST PER CAMPIONI INDIPENDENTI)			
Colonna lombare	Con frattura	Senza frattura	p
BMD (g/cm^2)	$0,76 \pm 0,13$	$0,84 \pm 0,15$	0,003
T-score	$-2,48 \pm 1,22$	$-1,82 \pm 1,32$	0,007
Collo femorale			
BMD (g/cm^2)	$0,60 \pm 0,10$	$0,67 \pm 0,10$	<0,001
T-score	$-2,86 \pm 0,98$	$-2,26 \pm 0,94$	<0,001

Score ($6,44 \pm 3,11$ nelle pazienti con frattura e $4,86 \pm 2,91$ nelle pazienti senza frattura) e alla variabile età-peso ($7,93 \pm 11,89$ nelle pazienti con frattura e $3,67 \pm 11,39$ nelle pazienti senza frattura) erano significativamente diversi da zero e gli *odds ratio* corrispondenti erano significativamente diversi da uno (1,1637 e 1,0403; IC 95%), ovvero per ogni incremento unitario nel punteggio del *Back Pain Function Score* e della variabile età-peso la probabilità di incorrere in una frattura aumentava del 16% e del 4% rispettivamente.

Conclusioni. Il nostro studio ha riguardato pazienti di età compresa tra 65 e 75 anni affette da rachialgia cronica di durata pari a 3-6 mesi: il 34,6% presentava una o più fratture vertebrali, in particolare di L1, D12 e L2. Nel 50% dei casi il referto radiologico non segnalava la presenza di eventi fratturativi: una attenta analisi qualitativa e una adeguata valutazione semiquantitativa sono pertanto indispensabili per una corretta interpretazione diagnostica. Le pazienti con fratture avevano una BMD (g/cm^2) e un *T-score* significativamente più bassi rispetto alle pazienti senza fratture e ciò era particolarmente evidente a livello della sottoregione del collo femorale. Il *Back Pain Function Score*, ricavabile da un questionario di facile applicazione, sembra riflettere in maniera significativa la probabilità di presenza di un evento fratturativo vertebrale.

Medici di medicina generale partecipanti al Progetto EVA: Ida Acquarone, Dhia Al Kaffaf, Giovanni Amoretti, Arnaldo Bagnari, Carla Barbera, Guido Bessone, Filippo De Matheis, Francesco Gatani, Marco Gentili, Paolo Giaccardi, Mirio Papone, Michele Pinelli, Sergio Poggi, Regine Quittmann, Germano Ricciardone.

EFFETTO COMPARATO DI DIVERSI BISFOSFONATI SU COLTURE PRIMARIE DI OSTEOLASTI UMANI

Caterina Capperucci¹, Bruno Frediani¹, Adriano Spreafico¹, Federico Chellini¹, Silvia Niccolini¹, Laura Tinti¹, Isabella Muscari¹, Paolo Ferrata², Mauro Galeazzi¹

¹Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Immunologiche, Università di Siena; ²Dipartimento di Scienze Ortopedico-Riabilitative, Radiologiche e Otorinolaringoiatriche, Ortopediche e Traumatologiche, Università di Siena

Introduzione. I bisfosfonati (BF) rappresentano a tutt'oggi la terapia di prima scelta per il trattamento dell'osteoporosi e di altre patologie del metabolismo osseo. Sulla base della loro struttura chimica, i BF vengono classificati in 2 grandi gruppi con differente meccanismo d'azione: amino-BF, molecole contenenti un gruppo aminico (come alendronato, neridronato, zoledronato) e non amino-BF, come etidronato e clodronato. Gli studi finora condotti *in vitro* sono stati generalmente effettuati su colture cellulari osteoblastiche di origine animale o tumorale, ponendo il problema di rapportare i risultati ottenuti al contesto umano. Lo scopo del presente studio è quello di valutare gli effetti di alendronato, zoledronato, neridronato, clodronato ed etidronato sulla proliferazione osteoblastica, sulla mineralizzazione ossea e su mediatori del riassorbimento osseo, utilizzando colture di osteoblasti umani (hOB) primarie.

Materiali e metodi. Colture cellulari: i campioni ossei sono stati ottenuti, previo consenso informato, da soggetti sottoposti a intervento chirurgico di protesizzazione d'anca in seguito a fenomeni artrosici. Le colture ottenute sono state saggiate al primo passaggio colturale con i vari BF alle concentrazioni ritenute più efficaci in base alla letteratura e alle nostre precedenti esperienze (alendronato 10^{-8} M, zoledronato 10^{-8} M, neridronato 10^{-7} M, clodronato 10^{-5} M ed etidronato 10^{-8} M). Saggio MTT: la risposta proliferativa delle colture di hOB alle diverse concentrazioni di BF è stata esaminata tramite saggio colorimetrico MTT dopo 24 e 72 ore. Saggi biochimici e istochimici dell'attività della fosfatasi alcalina (ALP) cellulare: l'attività dell'ALP è stata direttamente misurata sul monostrato cellulare, con

metodi biochimici (reazione enzimatica con p-nitrofenilfosfato), dopo 7 giorni di trattamento, e istochimici (reazione con il substrato BCIP/NBT) dopo 10 giorni. Valutazione della formazione dei noduli di mineralizzazione: la formazione dei noduli di mineralizzazione è stata determinata dopo 3, 7 e 18 giorni tramite conta al microscopio; la quantità di calcio depositato è stata evidenziata mediante colorazione con alizarina rossa.

Risultati. Il saggio MTT, dopo 72 ore di trattamento, ha dimostrato un effetto stimolante della proliferazione osteoblastica per tutti i BF sperimentati, a eccezione di etidronato. In particolare è stato notato un incremento del 25% per neridronato 10^{-7} M

FIGURA 1. RISULTATI DEL SAGGIO DI PROLIFERAZIONE CELLULARE

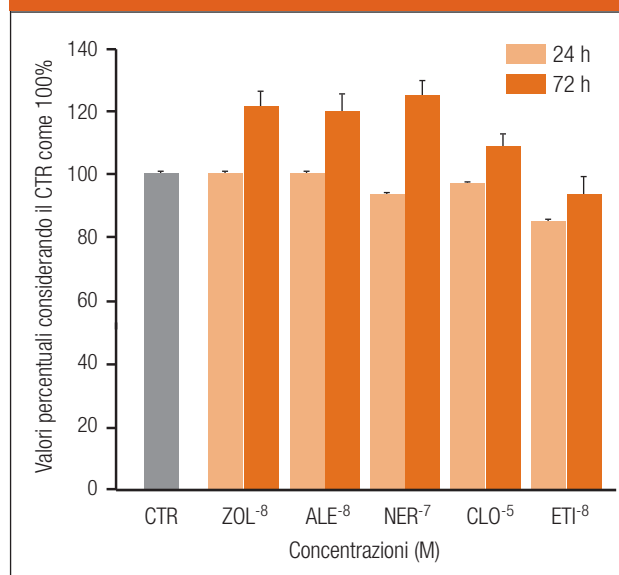


FIGURA 2. VARIAZIONE DELL'ATTIVITÀ DELL'ALP RISPETTO AL CONTROLLO DOPO 7 GIORNI DI TRATTAMENTO

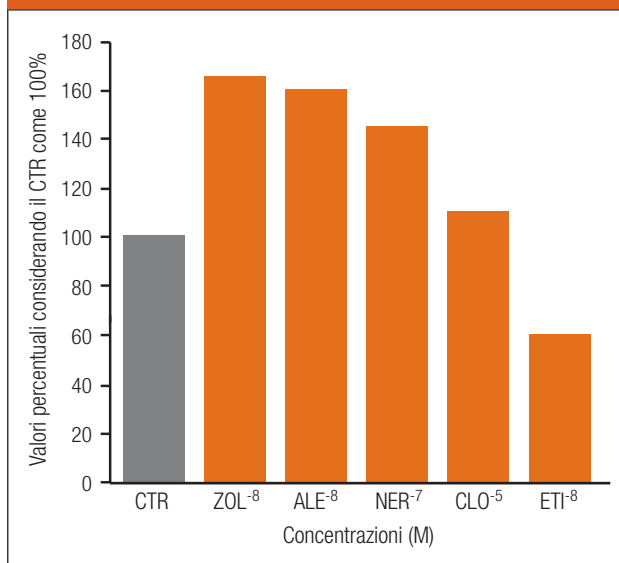


FIGURA 3. VARIAZIONI DELL'ATTIVITÀ FOSFATASICA E DELLA MINERALIZZAZIONE IN COLTURE CELLULARI TRATTATE CON ZOLEDRONATO, ETIDRONATO E CLODRONATO

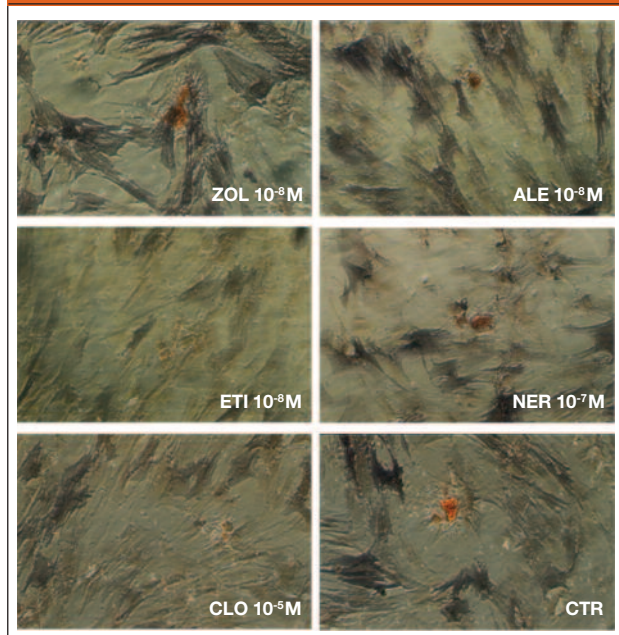
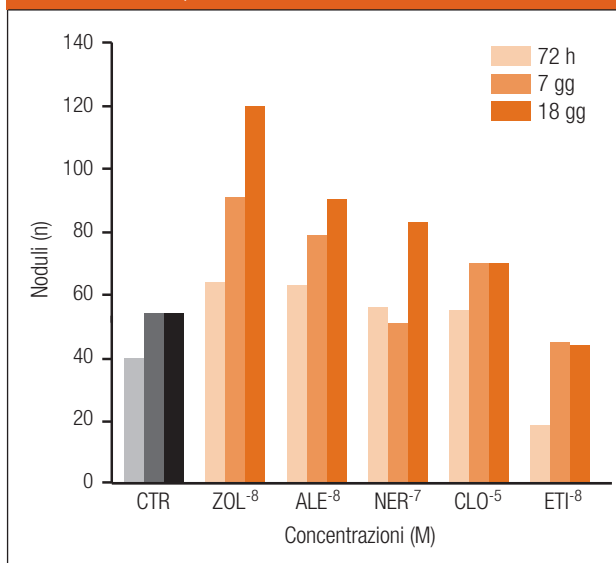


FIGURA 4. VARIAZIONI DELLA CONTA DEI NODULI DI MINERALIZZAZIONE RISPETTO AL CONTROLLO DOPO 72 ORE, 7 E 18 GIORNI DI TRATTAMENTO



rispetto al controllo (Fig. 1). Una significativa variazione dell'attività dell'ALP rispetto al controllo è stata osservata dopo 7 giorni di trattamento per zoledronato (+65%), alendronato (+60%), neridronato (+45%) e clodronato (+10%). Al contrario etidronato sembra indurre una riduzione del 40% (Fig. 2). Le variazioni dell'attività fosfataseca e della mineralizzazione in colture trattate con differenti bisfosfonati sono state evidenziate tramite istochimica e sono mostrate in Figura 3. La conta dei noduli di mineralizzazione ha mostrato una variazione rispetto al controllo dopo 18 giorni di trattamento per zoledronato (+140%), alendronato (+80%), neridronato (+60%) e clodronato (+40%), mentre etidronato non ha indotto sostanziali variazioni (Fig. 4).

Discussioni e conclusioni. I risultati ottenuti, anche se compiuti su un numero ridotto di campioni, supportano le conclusioni di precedenti lavori riguardanti il possibile effetto anabolico dei BF nei confronti degli hOB e incoraggiano ulteriormente il loro uso nel trattamento delle patologie ossee demineralizzanti.

EFFETTI A 6 MESI DEL TRATTAMENTO CON COLECALCIFEROLO SUL TEST MFES, SUL QUESTIONARIO SF-36 E SULLA CONCENTRAZIONE PLASMATICA DI 25(OH)D

Antonino Catalano

**Ambulatorio MOC per Prevenzione, Diagnosi e Cura dell'Osteoporosi,
Centro di riabilitazione accreditato AIRRI Medical, Viterbo**

Introduzione. Il coledalciferolo o vitamina D₃ è la forma di vitamina D di origine endogena nei mammiferi. L'organismo umano sintetizza il coledalciferolo a partire da un precursore, il 7-deidrocolesterolo o provitamina D₃ (derivato dal colesterolo per riduzione), presente nella cute dove assorbe la radiazione ultravioletta solare che ne provoca l'isomerizzazione a coledalciferolo. Un'adeguata esposizione al sole riduce quindi il fabbisogno di vitamina D proveniente dalla dieta. Dato che il coledalciferolo è biologicamente inattivo, deve essere convertito nella forma attiva 1,25(OH)₂D mediante un processo di idrossilazione che avviene nel fegato e nei reni.

La vitamina D₃ è essenziale per il mantenimento dell'omeostasi del calcio e del fosforo. La 1,25(OH)₂D agisce, con un meccanismo d'azione ormono-simile, favorendo l'assorbimento del calcio a livello intestinale, il riassorbimento del calcio e del fosforo nel tubulo contorto prossimale e la deposizione del calcio a livello del tessuto osseo.

L'1,25(OH)₂D stimola la sintesi della CaBP (proteina che trasporta il calcio) nell'organo bersaglio (enterociti), intervenendo a livello della trascrizione del DNA intestinale che codifica per la proteina e della RNA-polimerasi plasmatica. In questo modo viene sintetizzato nuovo RNA che promuove la sintesi di CaBP necessaria per favorire l'assorbimento del calcio. È certo che in tale processo è implicato l'AMP ciclico, il quale aumenta nei tessuti per azione della vitamina D attiva.

È ormai ben noto che l'azione della vitamina D si esplica anche a livello extrascheletrico. Scopo del presente studio era verificare con i test MFES e SF-36 l'effetto sul tono muscolare e sull'apparato vascolare della somministrazione iniziale di coledalciferolo in

fiala di 300.000 UI i.m., seguita da un flaconcino mensile di 25.000 UI *per os* per 6 mesi.

Materiali e metodi. Sono state inserite nello studio 20 pazienti di sesso femminile con osteoporosi accertata tramite metodica densitometrica DEXA, effettuata nelle proiezioni lombare e femorale; in anamnesi una carente esposizione al sole, menopausa fisiologica e nessun'altra patologia correlata. A tutte le pazienti è stata prescritta una terapia farmacologica con bisfosfonati *per os*.

All'inizio del ciclo terapeutico le pazienti sono state sottoposte al questionario sullo stato di salute (SF-36, V1 standard) modificato a sei mesi, alla *Modified Falls*

TABELLA 1. LA MODIFIED FALLS EFFICACY SCALE (MFES)

Su una scala di 0-10, quanto siete sicuri di poter compiere ciascuna di queste attività senza cadere? 0 significa "non sicuro", 5 "ragionevolmente sicuro", 10 "completamente sicuro".

NOTA: Se interrompete l'attività, almeno parzialmente, a causa della paura di cadere, segnate uno 0; se attualmente non effettuate l'attività per altri motivi, valutate la domanda immaginando di dover compiere l'attività richiesta.

1. Vestirsi e svestirsi	0	5	10
2. Preparare un pasto semplice	0	5	10
3. Lavarsi	0	5	10
4. Sedersi e alzarsi da una sedia	0	5	10
5. Sdraiarsi e alzarsi dal letto	0	5	10
6. Rispondere alla porta o al telefono	0	5	10
7. Camminare in casa	0	5	10
8. Riporre le cose nei cassetti	0	5	10
9. Svolgere le faccende di casa	0	5	10
10. Compiere un acquisto semplice	0	5	10
11. Usare un trasporto pubblico	0	5	10
12. Attraversare la strada	0	5	10
13. Compiere lavori di giardinaggio	0	5	10
14. Usare le scale	0	5	10

FIGURA 1. VARIAZIONI RISPETTO AL BASALE DEL LIVELLO DI 25(OH)D DOPO 6 MESI DI SUPPLEMENTAZIONE CON COLECALCIFEROLO

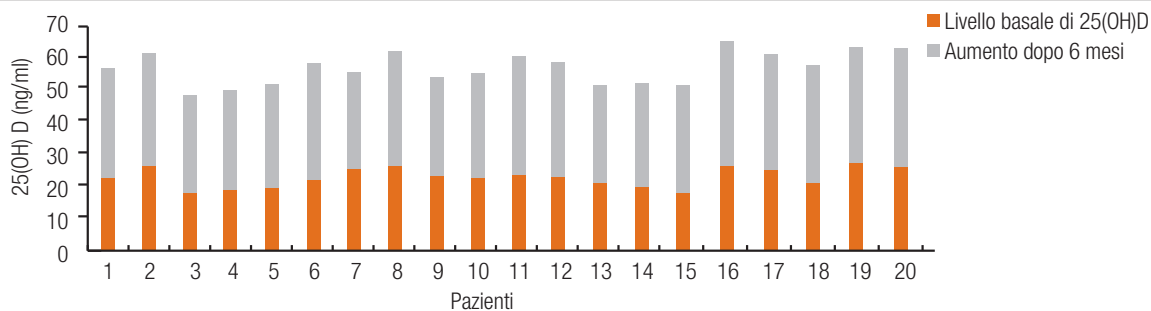


FIGURA 2. PUNTEGGIO DEL TEST MFES AL BASALE E A 6 MESI

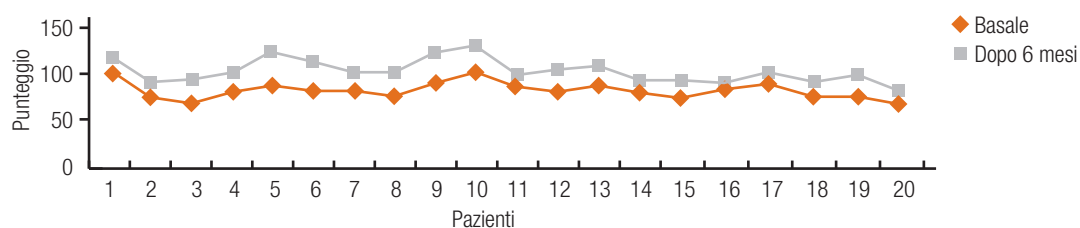
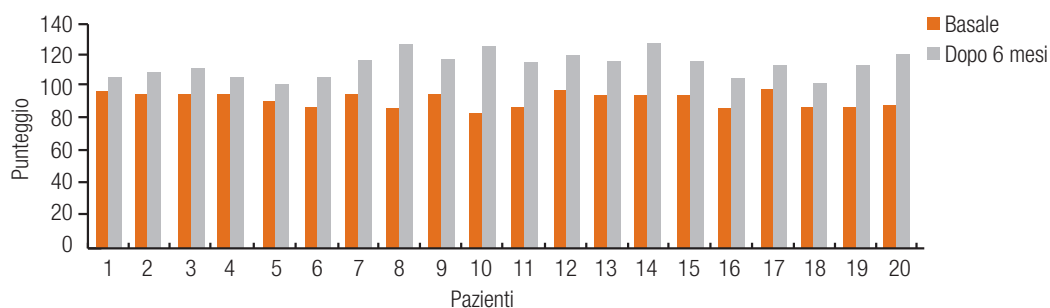


FIGURA 3. PUNTEGGIO DEL TEST SF-36 (V1) AL BASALE E A 6 MESI



Efficacy Scale (MFES) (Tab. 1) e al dosaggio plasmatico di 25(OH)D, risultato in tutti i casi “insufficiente” (<30 ng/ml).

In attesa di poter ripetere l’esame densitometrico, dopo 6 mesi alle pazienti è stata nuovamente dosata la 25(OH)D, sono stati riproposti il test MFES e il questionario SF-36 e si sono valutate e validate le eventuali differenze.

Risultati. A 6 mesi tutte le pazienti hanno evidenziato un aumento del livello di 25(OH)D tale da rientrare nella normalità (Fig. 1). Tutte hanno riferito un netto miglioramento della qualità di vita, sia nelle at-

tività quotidiane sia nella percezione di se stesse e nei rapporti con gli altri; tali sensazioni sono confermate dai miglioramenti dei punteggi ottenuti dalle pazienti nei test MFES, con un +23% medio (Fig. 2), e SF-36 (V1), con un +21% medio (Fig. 3).

Conclusioni. La somministrazione di coledalciferolo in fiala di 300.000 UI i.m., seguita da un flaconcino mensile di 25.000 UI *per os* per 6 mesi, ha indotto in tutte le pazienti inserite nello studio la normalizzazione del dosaggio plasmatico di 25(OH)D, inizialmente insufficiente, e un miglioramento nella percezione della qualità di vita.

AMBULATORIO PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI FRATTURA NELLE PAZIENTI CON CARCINOMA MAMMARIO IN TERAPIA CON INIBITORI DELL'AROMATASI: ANALISI DEL PRIMO PERIODO DI ATTIVITÀ

Rita Occhipinti
U.O. di Geriatria, Ospedale S. Martino, Belluno

Introduzione. Le pazienti mastectomizzate e trattate con inibitori dell'aromatasi (IA) rappresentano un gruppo di soggetti particolarmente a rischio di frattura. A partire da questa considerazione, nell'ambito dell'Ambulatorio di Osteoporosi dell'U.O. di Geriatria dell'Ospedale S. Martino di Belluno è stato recentemente concluso un accordo di collaborazione con le U.O.A. di Oncologia degli Ospedali di Belluno e di Feltre per la valutazione della situazione scheletrica delle pazienti con pregressa diagnosi di carcinoma mammario già in terapia, o in previsione di terapia, con IA. Nel presente lavoro si riportano alcuni dati relativi al primo periodo di attività: alle pazienti è stata dedicata una via preferenziale per l'esecuzione della densitometria ossea e della visita presso l'Ambulatorio di Osteoporosi. In particolare, all'atto della visita oncologica, le pazienti hanno ricevuto dall'oncologo stesso la prescrizione degli esami di laboratorio di primo livello per lo studio del metabolismo osseo e la prescrizione della visita presso l'Ambulatorio di Osteoporosi. Contestualmente alla visita per osteoporosi, è stata eseguita la densitometria ed eventualmente sono stati richiesti ulteriori accertamenti (quali esami di laboratorio di secondo livello e Rx del rachide dorso-lombare).

Materiali e metodi. È stata esaminata la documentazione relativa a tutte le pazienti afferite al nostro ambulatorio da maggio 2009 (data di apertura) a febbraio 2010. Ai fini di questo lavoro sono stati riportati per ogni paziente i valori di età, BMI, età alla menopausa, durata della terapia con IA. Per ciascuna paziente sono stati valutati la BMD con tecnica densitometrica DEXA e i valori di *T-score* (medio vertebrale, collo femorale o femore intero, riportando il dato relativo al sito con valore più basso), i livelli sierici di vitamina D₃ e la presenza dei seguenti altri fattori di rischio: introito di calcio (determinato con un questionario sulle abitudini

alimentari), anamnesi personale di pregresse fratture da fragilità, fumo e familiarità per fratture.

Casistica. Il nostro campione è risultato costituito da 116 donne, con una età media di 64 anni (45-86). Il valore medio del BMI è risultato di 28,1 (18,9-42,9); solo una paziente era sottopeso (BMI <19), 31 pazienti erano normopeso (BMI 19-25), mentre ben 78 pazienti erano in sovrappeso (BMI >25). L'età media alla menopausa è risultata di 49 anni e tre mesi (29-57), con 18 pazienti entrate in menopausa precocemente (entro i 45 anni). La durata della terapia con IA è risultata mediamente di 2 anni e mezzo. Solo 13 pazienti sono state valutate prima dell'inizio della terapia; le altre erano in terapia da un periodo variabile (da poche settimane ad alcuni anni).

Risultati. Solo 21 pazienti presentavano valori densitometrici normali (*T-score* >-1,0), mentre ben 92 mostravano valori ridotti di BMD: 35 risultavano osteoporotiche (*T-score* <-2,5) e 57 osteopeniche (*T-score* fra -2,5 e -1). La distribuzione percentuale del *T-score* è riportata in Figura 1. Inoltre, nel nostro gruppo di donne, i fattori di rischio di frattura sono risultati ampiamente presenti, come mostra la Tabella 1. Da questi dati

FIGURA 1. DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI VALORI DENSITOMETRICI

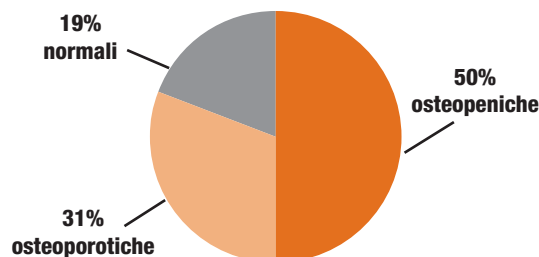


TABELLA 1. FATTORI DI RISCHIO DI FRATTURA NELLA POPOLAZIONE STUDIATA	
Età >65 anni	46 pazienti
BMI <19	1 paziente
Menopausa precoce	18 pazienti
Familiarità per fratture	20 pazienti
Fumo (>10 sigarette al giorno)	77 pazienti
Pregresse fratture da fragilità	49 pazienti
Introito di calcio <800 mg/die	106 pazienti
Ipovitaminosi D <30 ng/ml	83 pazienti, di cui 28 <10 ng/ml

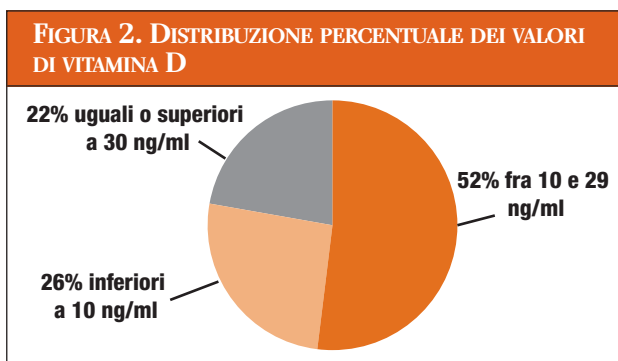


TABELLA 2. NUMERO DI FATTORI DI RISCHIO DI FRATTURA, IN AGGIUNTA AL TRATTAMENTO CON IA, PRESENTI NELLE PAZIENTI STUDIATE			
1 fattore	7 pazienti	4 fattori	29 pazienti
2 fattori	31 pazienti	5 fattori	7 pazienti
3 fattori	41 pazienti	6 fattori	1 paziente

appare evidente come i fattori di rischio che ricorrono più frequentemente siano: il ridotto apporto alimentare di calcio (in quasi tutte le pazienti), il deficit di vitamina D (in oltre il 75%), spesso con i caratteri della grave carenza (Fig. 2), il fumo (66%), pregresse fratture da fragilità (42%), l'età avanzata (40%). Pare infine importante sottolineare come, in aggiunta al trattamento con IA, tutte le pazienti presentassero almeno un altro fattore di rischio e la quasi totalità mostrasse fattori di rischio multipli (Tab. 2).

Discussione e conclusioni. È noto che il trattamento con inibitori dell'aromatasi, farmaci che determinano la soppressione totale della sintesi di estrogeni, in particolare nelle donne in post-menopausa, si associa a un incremento del rischio di frattura [1]. Ciononostante le nostre pazienti, anche quelle in terapia con IA da anni, nella maggior parte dei casi hanno potuto ricevere una valutazione della situazione scheletrica solo grazie

all'accordo fatto tra la nostra UO e le UO oncologiche. Ciò sottolinea l'ancor troppo scarsa sensibilità verso le problematiche di fragilità scheletrica di questo tipo di pazienti.

Inoltre appare evidente come, anche a prescindere dagli effetti della terapia con IA, questa popolazione di donne (per età, menopausa precoce spesso indotta dalla chemioterapia o dal trattamento con GNRH-agonisti, pregresse fratture, fumo, familiarità, basso introito di calcio, stato vitaminico D) sia già portatrice di molteplici fattori di rischio di osteoporosi e/o frattura.

Una considerazione particolare merita l'altro dato rilevante emerso dalla nostra valutazione: l'elevata percentuale di pazienti con ipovitaminosi D. Sono ormai noti i diversi effetti extrascheletrici della vitamina D, fra cui un effetto antineoplastico diretto dimostrato, dal momento che la vitamina D è in grado di indurre l'apoptosi delle cellule neoplastiche, di sopprimere gli effetti mitogeni degli estrogeni, di modulare la secrezione e l'attività di numerosi fattori di crescita (EGF, IGF-I, TGF-beta), di stimolare il BRCA1 (gene oncosoppressore, importante nella riparazione del DNA), nonché di inibire l'invasione vascolare e l'angiogenesi. Bassi livelli di vitamina D espongono pertanto a un maggior rischio di cancro. Inoltre bassi livelli di vitamina D aumentano il PTH, potenziano l'attività degli inibitori dell'aromatasi e di conseguenza riducono ulteriormente la produzione di estrogeni. È pertanto assolutamente necessario che queste pazienti vengano supplementate con dosi adeguate di colecalciferolo (almeno 1000 UI/die) [2].

In conclusione, l'esperienza di questo primo periodo di attività ha confermato l'opportunità di sottoporre le pazienti con carcinoma della mammella a valutazione scheletrica prima dell'inizio della terapia con IA, al fine di individuare i soggetti più a rischio, da avviare eventualmente a trattamento specifico. Per tutte le pazienti si conferma inoltre la necessità di garantire un adeguato introito di calcio, di normalizzare i livelli plasmatici di vitamina D, di correggere altri eventuali fattori di rischio e di monitorare l'andamento della BMD con ripetizione della densitometria ogni 18 mesi.

Bibliografia

1. Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) Trialists' Group, Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A et al (2008) Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 9:45-53
2. Dizdar O, Bulut N, Altundag K (2008) Vitamin D supplementation and response to aromatase inhibitors in postmenopausal women with hormone-receptor positive breast cancer. *Breast* 17:120

L' IPOVITAMINOSI D, UNA PANDEMIA DA CURARE

Maria Gabriella Bartoletti¹, Alfonso Reda², Eduardo Vercillo³

¹Centro di riabilitazione Biolife, Cosenza; ²UO Fkt Distretto Sanitario Rogliano, ASP Cosenza;

³Ambulatorio Fkt Distretto Sanitario Amantea, ASP Cosenza

Introduzione. Negli ultimi anni, l'individuazione di molteplici funzioni e attività metaboliche della vitamina D ha fatto sì che il suo ruolo assumesse un'importanza sempre maggiore. Questa vitamina è essenziale per lo sviluppo e il mantenimento di una buona qualità dello scheletro in tutti i periodi della vita, dalla nascita fino all'età più avanzata.

Inoltre la presenza del recettore per la vitamina D (VDR) in molti tessuti non direttamente coinvolti nel metabolismo minerale suggerisce che essa sia importante anche in svariati processi extrascheletrici: se ne ipotizza, fra l'altro, un ruolo fondamentale nella prevenzione di alcuni processi neoplastici, come il carcinoma della prostata o della mammella, e nella riduzione del rischio cardiovascolare.

Analizzando lo stato vitaminico della popolazione si osserva che la carenza di vitamina D, soprattutto nei Paesi mediterranei, Italia compresa, è sovente evidenziabile non solo negli anziani, ma anche in soggetti giovani. Tra le cause più importanti ricordiamo la scarsa esposizione al sole, con riduzione della sintesi cutanea di vitamina D, e l'assenza nella dieta di alimenti ricchi di vitamina D o dei relativi supplementi.

Lo stato vitaminico di un soggetto si valuta dosando la 25(OH)D. I valori di riferimento attualmente più accettati individuano in 30-32 ng/ml il livello minimo sufficiente; valori inferiori a 30 ng/ml vengono considerati ipovitaminosi, mentre al di sotto di 10 ng/ml si ha una situazione di carenza. Nei soggetti con uno scarso introito di calcio, sia alimentare sia da supplementazione, si stima che i livelli ottimali di 25(OH)D vadano elevati fino a 50 ng/ml.

Materiali e metodi. Abbiamo considerato i pazienti di oltre 65 anni e quelli di età inferiore con sospetta ipovitaminosi D (valutata in base all'anamnesi) giunti alla nostra osservazione per una visita riferita all'osteoporosi o per il *follow-up* in corso di trattamento: di tutti abbiamo registrato età, sesso, assunzione di supplementi di calcio e vitamina D, livelli sierici di 25(OH)D.

Abbiamo quindi diviso i pazienti in tre gruppi: quelli con valori di 25(OH)D superiori a 32 ng/ml (normovitaminosici), quelli con valori compresi fra 10 e 32 ng/ml (ipovitaminosici) e quelli con valori inferiori a 10 ng/ml (con carenza di vitamina D). A tutti abbiamo somministrato due boli di 300.000 UI di colecalciferolo per via orale, per due giorni consecutivi, e 40 giorni dopo l'assunzione abbiamo registrato il livello di 25(OH)D. Una volta normalizzato il livello di vitamina D, lo abbiamo seguito nel tempo.

Risultati. Abbiamo valutato 717 soggetti, di cui 665 donne e 52 uomini. L'età media era di 68,5 anni (*range* 44-91); 232 (32%) avevano un'età inferiore a 65 anni. I valori rilevati di 25(OH)D sono stati i seguenti: pari o inferiori a 10 ng/ml (stato carenziale) in 73 pazienti (10,2%); compresi fra 10 e 32 ng/ml (stato ipovitaminosi) in 483 pazienti (67,4%); superiori a 32 ng/ml (normale vitaminosi) in 161 pazienti (22,4%) (Fig. 1). Dei 556 pazienti (77,5%) che presentavano valori insufficienti di 25(OH)D, 275 (49,5%) assumevano regolarmente da almeno un anno una supplementazione di almeno 1 g di calcio e 800 UI di colecalciferolo al giorno.

Valutando poi l'andamento della 25(OH)D 40 giorni dopo la somministrazione di 300.000 UI di cole-

FIGURA 1. DISTRIBUZIONE DEI VALORI DI 25(OH)D RILEVATI AL BASELE NELLA POPOLAZIONE STUDIATA

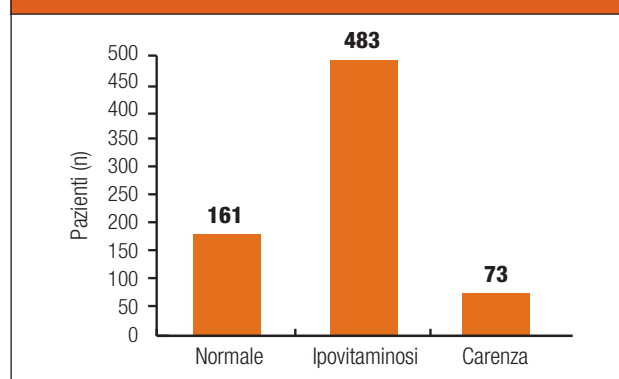
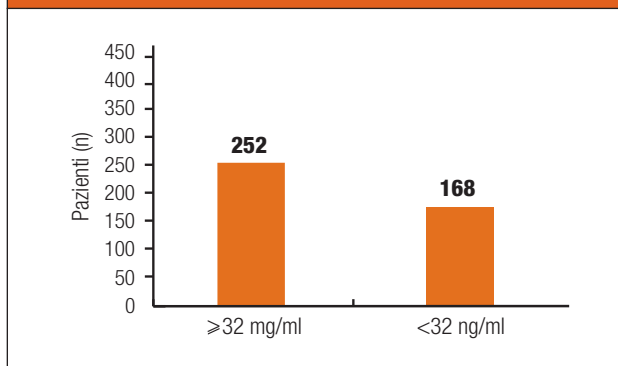


FIGURA 2. LIVELLI DI VITAMINA D DOPO SUPPLEMENTAZIONE CON DUE BOLI DI 300.000 UI DI COLECALCIFEROLO PER VIA ORALE



calciferolo per due giorni consecutivi, abbiamo osservato che, su 420 controlli effettuati, ben 168 soggetti (40%) non avevano superato il livello di 32 ng/ml (Fig. 2). 106 pazienti hanno eseguito un successivo controllo 6-8 mesi dopo aver raggiunto valori adeguati di vitamina D; in 33 di questi pazienti (31%) è stato necessario un aggiustamento terapeutico, in quanto 21 presentavano valori nuovamente deficitari e 12 una tendenza alla riduzione. In questi casi abbiamo proposto un'assunzione mensile o quindicinale di 25.000 UI di colecalciferolo, da associare alla supplementazione quotidiana di calcio e vitamina D.

Discussione. Questi dati testimoniano l'esistenza di una vera e propria pandemia, confermando l'altissima incidenza di ipovitaminosi D. Sono da sottolineare altri aspetti evidenziati dal nostro studio: l'età media del campione non è particolarmente elevata, 68,5 anni; la popolazione esaminata non è istituzionalizzata, ma è afferta autonomamente ai nostri ambulatori; circa un terzo dei pazienti esaminati sono residenti in una zona marina e molti prelievi sono stati effettuati nei mesi di settembre e ottobre, quando la recente esposizione solare farebbe pensare a una maggiore sintesi di vitamina D endogena.

Ma il dato più interessante è, a nostro avviso, quello rilevato analizzando l'andamento della 25(OH)D nel *follow-up*, che mostra come spesso risulti insufficiente un trattamento che poteva sembrare addirittura eccessivo, quale i due boli di 300.000 UI. I controlli effettuati a distanza di tempo hanno evidenziato una quota considerevole di pazienti che

avevano bisogno di un ulteriore supporto di vitamina D. C'è da rimarcare come a tutti i soggetti fosse stata prescritta la quotidiana assunzione di calcio (1 g) e di vitamina D (800 UI). La caduta dei livelli di vitamina D potrebbe anche essere imputata a una scarsa aderenza alla terapia. La mancata aderenza e persistenza rappresentano, infatti, la prima causa di fallimento delle terapie di lungo periodo. Incrociare questi dati sarebbe, a nostro avviso, oltremodo interessante per differenziare i soggetti che hanno effettivamente bisogno di dosi più elevate di vitamina D per mantenere il livello ottimale da quelli che non eseguono correttamente la terapia. Ricordiamo infine come tutti gli studi che hanno consentito la registrazione dei farmaci attivi nel trattamento dell'osteoporosi sono stati condotti reclutando pazienti con valori adeguati di 25(OH)D. È un dato di fatto che l'efficacia di questi farmaci, in termini sia di riduzione del rischio di frattura sia di aumento della BMD, dipende in misura decisiva da livelli sufficienti di vitamina D. Quindi diventa fondamentale non solo la costante supplementazione di calcio e vitamina D in corso di trattamento per l'osteoporosi, ma anche la debita attenzione a che la vitamina D venga portata, e mantenuta, a livelli sufficienti. Riteniamo che una valutazione iniziale della 25(OH)D e un suo dosaggio in funzione dell'esito del bolo iniziale e dei successivi *follow-up* siano determinanti per essere sicuri che il paziente ha raggiunto e mantiene nel tempo valori di vitamina D adeguati.

Bibliografia

- Rossini M, Perbellini S, Lazzarin M et al (1990) Incidenza di ipovitaminosi D nel Nord Italia. *It J Min Elect Metab* 4:13-17
- Isaia G, Giorgino R, Rini GB (2003) Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int* 14:577-582
- Bischoff HA, Stähelin HB, Dick W et al (2003) Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 18:343-351
- Knekt P, Järvinen R, Seppänen R et al (1996) Intake of dairy products and the risk of breast cancer. *Br J Cancer* 73:687-691
- Jenab M, Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P et al (2010) Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. *BMJ* 340:b5500
- Bischoff-Ferrari HA, Borchers M, Gudat F et al (2004) Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res* 19:265-269
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ et al (2004) Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr* 80:752-758

LA FARMACOGENETICA PUÒ SPIEGARE LA PREDISPOSIZIONE INDIVIDUALE ALLO SVILUPPO DI OSTEONECROSI DELLA MANDIBOLA IN PAZIENTI ONCOLOGICI TRATTATI CON BISFOSFONATI?

Francesca Marini¹, Paolo Tonelli², Ettore Luzi¹, Francesca Giusti¹, Alberto Falchetti¹,
Maria Luisa Brandi¹

¹Dipartimento di Medicina Interna, Università di Firenze;

²Dipartimento di Odontostomatologia, Università di Firenze

Introduzione. Gli aminobisfosfonati (amino-BF) sono una classe di farmaci antiriassorbitivi largamente utilizzati per il trattamento delle patologie osteoarticolari caratterizzate da un eccessivo riassorbimento osseo osteoclasto-mediato. Un effetto collaterale associato all'uso prolungato di tali farmaci è lo sviluppo dell'osteonecrosi della mandibola/mascella (ONM), soprattutto in pazienti oncologici che ricevono dosi elevate di amino-BF per via endovenosa per il trattamento di metastasi ossee. Il rischio stimato di sviluppare ONM in pazienti affetti da metastasi ossee secondarie a mieloma multiplo o a tumori della mammella e della prostata e trattati con amino-BF endovena è di circa 1-10 casi ogni 100 pazienti trattati. Tuttavia ancora non è stata dimostrata una correlazione univoca di causa-effetto tra il trattamento con amino-BF e lo sviluppo di ONM. Si ipotizza che la riduzione del *turnover* osseo causata dall'azione di questi ultimi inibisca il ricambio del tessuto osseo, induca apoptosi e necrosi e danneggi l'epitelio del cavo orale.

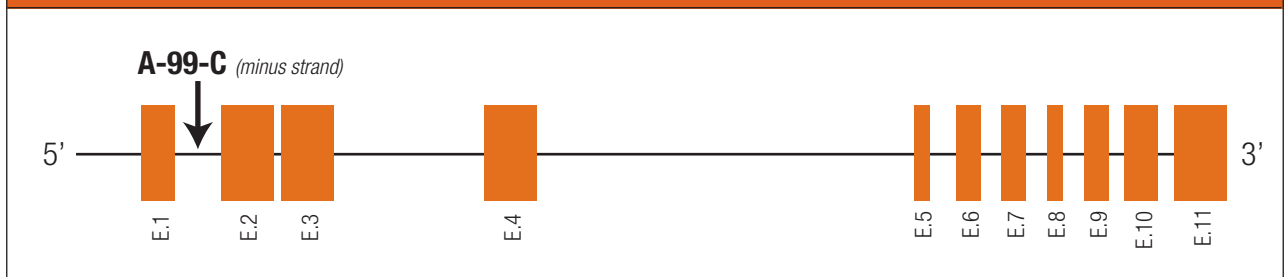
Obiettivo. Per indagare se una più alta sensibilità individuale di risposta agli amino-BF possa in parte spiegare lo sviluppo di ONM, è stata analizzata la segregazione del polimorfismo A/C rs2297480 nell'introne 1 del gene della farnesilpirofosfato sintetasi (FDPS) (Fig. 1), il bersaglio molecolare degli amino-BF, e la sua correlazione con lo sviluppo di ONM in una coorte di 68 pazienti caucasici trattati per via endovenosa con acido zoledronico per metastasi ossee secondarie a mieloma multiplo o a tumori della mammella e della prostata.

Materiali e metodi. Sono stati selezionati 2 gruppi di 34 pazienti ciascuno, bilanciati tra loro per età, sesso, tipo di tumore primario e durata della terapia, trattati entrambi con acido zoledronico per via endovenosa per almeno 12-18 mesi: uno dei due gruppi era composto da pazienti che avevano sviluppato ONM in seguito al trattamento (gruppo ONM) e l'altro da pazienti che non avevano presentato questo evento avverso alla terapia (gruppo di controllo).

Il DNA genomico di ogni paziente è stato estratto da leucociti di sangue venoso periferico, la regione dell'introne 1 del gene *FDPS* è stata amplificata mediante PCR (*polymerase chain reaction*) e successivamente gli amplificati sono stati digeriti *overnight* con l'enzima di restrizione *FauI* (*SmaI*), che taglia il DNA solo in presenza dell'allele C. In questo modo è stato possibile caratterizzare i pazienti come appartenenti al genotipo omozigote AA, al genotipo eterozigote AC o al genotipo omozigote CC. La distribuzione dei tre diversi genotipi e delle singole frequenze alleliche di tale polimorfismo è stata statisticamente associata con lo sviluppo o meno di ONM mediante test di Fisher.

Risultati. I genotipi AA e CC sono risultati diversamente distribuiti nei pazienti che hanno sviluppato ONM rispetto ai controlli, evidenziando una correlazione positiva tra il genotipo AA e lo sviluppo di ONM ($p=0,033$) dopo 18-24 mesi di trattamento (Tab. 1). Risultati *in silico* sembrano indicare che l'allele A crei un sito di legame per il fattore Runx1, un fattore di trascrizione espresso negli osteoclasti e nei precursori osteoclastici mu-

FIGURA 1. LOCALIZZAZIONE DEL POLIMORFISMO *rs2297480* SUL GENE *FDPS*



rini. Si ipotizza che il legame di Runx1 sul sito creato dall'allele A possa ridurre l'attività degli osteoclasti attraverso l'inibizione della trascrizione del gene *FDPS*. La ridotta attività osteoclastica, sommata all'azione degli amino-BE, potrebbe inibire ulteriormente il ricambio osseo e incremen-

tare il rischio di ONM nei soggetti portatori dell'allele A.

Conclusioni. Dato che varianti geniche del gene *FDPS* sono state precedentemente associate con la variabilità della BMD e con la risposta agli amino-BE, è plausibile che queste associazioni farmacogenetiche riflettano una sensibilità individuale a tali farmaci geneticamente determinata e possano rivelarsi utili per l'individuazione precoce dei soggetti a più alto rischio di sviluppare ONM. I dati preliminari qui descritti richiedono certamente l'estensione dello studio a una popolazione più ampia e possibilmente l'effettuazione di uno studio farmacogenetico prospettico anziché retrospettivo.

TABELLA 1. RELAZIONE TRA GENOTIPO *FDPS* E SVILUPPO DI ONM NEI PAZIENTI STUDIATI

Genotipo <i>FDPS</i>	Casi di ONM, n (%)	Controlli, n (%)	p
AA	21 (61,8)	12 (35,3)	0,033
Altri	13 (38,2)	22 (64,7)	
CC	2 (5,9)	8 (23,5)	0,045
Altri	32 (94,1)	22 (76,5)	

INTERAZIONE POLIFATTORIALE NELLE FRATTURE DA FRAGILITÀ: STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO, COLLABORATIVO POLICENTRICO TRA STRUTTURE PUBBLICHE E PRIVATE PER LA FORMULAZIONE DI UN PROTOCOLLO COMUNE DI PRESA IN CARICO E FOLLOW-UP DEL PAZIENTE OSTEOPOROTICO

Gregorio Deinite¹, Orazio Lucio Fabio Ragusa², Donatella Grua², Pietra Pennisi¹
¹Centro di Riabilitazione Neuromotoria “Papa Giovanni XXIII”, Pianezza (TO);
²S.C. di Medicina Fisica e Riabilitazione, ASL TO3 (Direttore P. Rosiello)

Introduzione. L'osteoporosi è una patologia scheletrica caratterizzata da riduzione della densità ossea e alterazione della microarchitettura scheletrica, che comporta un deterioramento della qualità dell'osso con aumento del rischio di frattura (polso, vertebre, femore). Sono ormai noti i fattori di rischio correlati alla riduzione della massa ossea e associati a incremento della fragilità scheletrica. Fino a poco tempo fa mancavano tabelle di valutazione del rischio di frattura applicabili nella pratica ambulatoriale quotidiana. L'introduzione e l'utilizzo del FRAX[®] ha consentito di quantificare in modo semplice il rischio di frattura a 10 anni. Tuttavia mancano ancora percorsi standardizzati e un'operatività integrata sul territorio tra medici specialisti e strutture che prendono in carico pazienti affetti da osteoporosi e/o che hanno già sperimentato una frattura da fragilità. Per tale motivo i costi sanitari totali diretti dell'osteoporosi sono destinati ad aumentare.

È altresì universalmente accettato che la BMD da sola non è essenziale per la scelta terapeutica e oggi sono disponibili molti farmaci che, ben scelti e monitorati, sono senza dubbio efficaci nel ridurre il rischio di frattura.

Nonostante le nuove conoscenze e gli esami eseguiti, non esiste una standardizzazione dei percorsi; anzi i pazienti, e ciò è tanto più grave quando si tratti di soggetti che hanno già sperimentato una frattura, vengono persi. Manca un'operatività standardizzata e integrata sul territorio.

Obiettivi. Lo studio si propone di ricercare il sistema più semplice ed efficace per correlare i fattori di rischio con i dati clinici e diagnostici (QUS) per la prevenzione di altri eventi fratturativi.

Primo scopo, quindi, è la scelta condivisa di una scheda semplice e ripetibile per la correlazione dei tanti dati reperibili che, partendo dalle linee guida proposte dalle società scientifiche e dai criteri regionali, venga poi calata nel particolare della realtà territoriale. Altro scopo è la formulazione e la scelta di una terapia appropriata. I fattori di rischio individuati come più importanti sono quelli rilevabili tramite il FRAX[®], la cui carenza da noi giudicata importante, ovvero la non rilevanza data al problema vertebrale (non viene considerata la BMD lombare e non vi è possibilità di specificare entità e numero dei cedimenti), viene compensata dall'attenzione alla morfometria vertebrale. È ormai ben noto come una bassa BMD sia il fattore di rischio più importante – anche se, come detto, non determinante – nella scelta terapeutica.

Altro obiettivo proposto è la ricerca sistematica dei pazienti a rischio: i pazienti osteopenici hanno un rischio fratturativo dimostrato e, a maggior ragione, un soggetto che abbia già subito una frattura da fragilità o un cedimento vertebrale anche lieve presenta un grave rischio di rifrattura; è quindi fondamentale provvedere a una scelta terapeutica mirata e integrata, non solo farmacologica, ma includente un adeguato *counselling* che riguardi lo stile di vita e la prevenzione delle cadute, nonché prevedere *follow-up* a lungo termine.

Si propone di estendere il protocollo e l'utilizzo della scheda nel tentativo di integrazione sul territorio tra strutture sanitarie pubbliche e private accreditate.

Pazienti e metodi. Saranno inclusi tutti i pazienti giunti alla nostra osservazione dal 1 gennaio al 30 giugno 2010 con diagnosi di frattura di femore o vertebrale da trauma minore o spontanea. Saranno inseriti uomini e donne (in post-menopausa), di età superiore a 65 anni.

I soggetti saranno sottoposti a:

- anamnesi con valutazione dei fattori di rischio secondo FRAX®
- esame obiettivo
- valutazione ultrasonometrica (Lunar Insight presso la Riabilitazione dell'ASL3 e DBM Sonic presso il Centro "Papa Giovanni XXIII") al basale e a 6 mesi
- valutazione morfometrica della colonna dorso-lombare al basale e a 6 mesi
- valutazione radiografica del femore (se diagnosi principale)
- esami ematochimici: calcemia, fosforemia, emocromo, proteinemia con elettroforesi, ALP, VES, creatinina, calciuria nelle 24 ore.

Per ogni paziente viene compilata una scheda, completa ma essenziale e ripetibile.

Questo percorso, messo in atto da medici esperti, risulta veloce e relativamente a basso costo: la compilazione del FRAX® da parte di un operatore

che conosca il metodo richiede pochi minuti, la morfometria tramite MRX (avendo a disposizione una Rx del rachide lombare e dorsale adeguata) e la QUS sono relativamente rapidi e *low-cost*. Questa valutazione permette un *assessment* preciso del rischio del paziente e deve naturalmente essere seguita dalla scelta terapeutica integrata, farmacologica e non.

Bibliografia

- Brecht JG, Kruse HP, Möhrke W et al (2004) Health-economic comparison of three recommended drugs for the treatment of osteoporosis. *Int J Clin Pharmacol Res* 24:1-10
- Cummings SR, Bates D, Black DM (2002) Clinical use of bone densitometry: scientific review. *JAMA* 288:1889-1897
- Drozdowska B, Pluskiewicz W (2002) The ability of quantitative ultrasound at the calcaneus to identify postmenopausal women with different types of nontraumatic fractures. *Ultrasound Med Biol* 28:1491-1497
- Johnell O, Kanis JA, Oden A et al (2005) Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res* 20:1185-1194
- Kanis JA, Johnell O, De Laet C et al (2004) A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 35:375-382
- Kaptoge S, Benevolenskaya LI, Bhalla AK et al (2005) Low BMD is less predictive than reported falls for future limb fractures in women across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Bone* 36:387-398
- Nguyen ND, Pongchaiyakul C, Center JR et al (2005) Identification of high-risk individuals for hip fracture: a 14-year prospective study. *J Bone Miner Res* 20:1921-1928
- Stevenson M, Jones ML, De Nigris E et al (2005) A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 9:1-160
- Van den Bergh JP, Smals AG, Schweitzer DH, Hermus AR (2001) Ultrasound measurement of calcaneus: a promising method for prediction of osteoporotic fractures. *Ned Tijdschr Geneesk* 145:1105-1109

ANALISI DELLE DIVERSE COMPONENTI DEL *TURNOVER* OSSEO IN PAZIENTI AFFETTE DA METASTASI OSSEE

Serena Pancheri, Stefania Boldini, Sonia Zenari, Anna Avesani, Francesco Bertoldo
Dipartimento di Scienze Biomediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Verona

Introduzione. I pazienti affetti da metastasi ossee (MTO) presentano livelli di *turnover* osseo notevolmente elevati rispetto alla popolazione normale di pari età, a prescindere dal fatto che la lesione sia prevalentemente litica o addensante [1]. Il *turnover* osseo in questi pazienti risulta essere un importante fattore prognostico, in quanto a esso si correla il rischio di complicanze scheletriche, la mediana di comparsa della prima complicanza scheletrica e la sopravvivenza. La terapia con acido zoledronico è in grado di ridurre significativamente il rischio di complicanze scheletriche e di ritardarne la comparsa. Una buona parte di questi risultati è più evidente nei pazienti in cui il *turnover* si normalizza dopo tre mesi di trattamento con acido zoledronico [2].

Elevati livelli di NTX e CTX sierici in pazienti con metastasi ossee vengono interpretati come correlati alla malattia metastatica scheletrica. Un elevato *turnover* osseo (espresso come valori di CTX o NTX) in un paziente neoplastico con metastasi ossee viene comunemente interpretato come espressione della MTO stessa. Vi sono dati che indicherebbero una correlazione tra numero di metastasi e livelli di NTX [3]. Su questa base, la risposta del CTX o NTX alla terapia con acido zoledronico potrebbe teoricamente esprimere l'effetto del bisfosfonato sulla metastasi ossea; in alternativa, il monitoraggio dei *marker* del *turnover* potrebbe utilmente essere impiegato per indicare la progressione della malattia metastatica.

In realtà i livelli circolanti di CTX o NTX esprimono un *pool* di diverse componenti, una sicuramente derivante dalla/e lesione/i metastatica/e, l'altra sicuramente derivante dal rimodellamento del restante tessuto osseo. In termini quantitativi è probabile che questa seconda componente sia nettamente prevalente. I pazienti con MTO hanno numerosi motivi per avere un *turnover* osseo elevato a prescindere dalla metastasi ossea (età, stato post-menopausale, ipovitaminosi D, immobilizza-

zione, effetto della chemioterapia, terapia ormonale adiuvante, per esempio con inibitori dell'aromatasi o blocco androgenico, iperespressione di citochine infiammatorie). Non è noto a oggi un *marker* di *turnover* osseo specifico per esplorare l'attività metastatica; per tale motivo è difficile estrapolare l'effetto terapeutico di un bisfosfonato sulle diverse componenti del *turnover*.

Obiettivi. Lo scopo del nostro studio è quello di analizzare quali siano le diverse componenti del *turnover* osseo in pazienti con metastasi ossee. A tal fine abbiamo studiato i livelli di CTX in tre popolazioni rappresentative delle tre più comuni componenti del *turnover* osseo in pazienti con carcinoma della mammella e MTO.

Materiali e metodi. Lo studio è osservazionale, trasversale. Sono stati studiati i parametri di *turnover* osseo in una popolazione di 407 donne così suddivise:

- gruppo PM: costituito da 304 donne in post-menopausa
- gruppo IA META-: costituito da 73 donne affette da carcinoma mammario in terapia adiuvante con inibitori dell'aromatasi, prive di metastasi scheletriche
- gruppo IA META+: costituito da 30 donne affette da carcinoma mammario con metastasi ossee accertate (l'80% delle pazienti aveva 3 o più localizzazioni metastatiche), in corso di terapia adiuvante con inibitori dell'aromatasi da una media di 3 ± 1 anni.

Sono state escluse dall'arruolamento le pazienti che assumevano farmaci osteopenizzanti diversi dagli inibitori dell'aromatasi e quelle affette da patologie potenzialmente interferenti del metabolismo minerale osseo. Nessuna paziente era mai stata trattata con bisfosfonati. L'analisi statistica è stata eseguita con sistema informatico (Statgraphic Centurion Version XV).

Risultati. I tre gruppi non presentavano differenze statisticamente significative per età, peso e altezza (Tab. 1).

TABELLA 1. CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE DELLE TRE POPOLAZIONI IN STUDIO. VALORI ESPRESSI COME MEDIANA (IC 95%)

	Gruppo PM	Gruppo IA META-	Gruppo IA META+	p
Età (anni)	66 (64-67,42)	64,50 (63,50-66)	67 (64,71-68,32)	n.s.
Peso (kg)	63 (61-65)	66,50 (63-69,15)	65 (62,50-67,50)	n.s.
Altezza (cm)	157 (156-157,50)	157,60 (156,50-160)	156,50 (156-158,50)	n.s.

In tutte le pazienti sono stati analizzati i principali parametri del metabolismo osseo, e in particolare sono stati dosati PTH (Diasorin Liaison, N-tact PTH, CV <10%), calcio sierico (Roche/Hitachi, CV <10%), CTX sierico (Beta-CTX: Elecsys B-CrossLaps/serum assay CV <20%). I risultati, espressi come mediana e intervallo di confidenza del 95% (IC 95%), sono riassunti nella Tabella 2.

TABELLA 2. PARAMETRI DI TURNOVER OSSEO ANALIZZATI NELLE TRE POPOLAZIONI IN STUDIO. VALORI ESPRESSI COME MEDIANA (IC 95%)

	Gruppo PM	Gruppo IA META-	Gruppo IA META+	p
Calcio (mg/dl)	9,65 (9,65-9,80)	9,54 (9,50-9,69)	9,51 (9-9,78)	n.s.
PTH (pg/ml)	57 (61-75)	55,59 (51-73,54)	64 (52,55-103,27)	n.s.
CTX (ng/ml)	0,49 (0,49-0,58)	0,61 (0,54-0,77)	1,03 (0,84-1,23)	<0,001

Non si sono rilevate differenze significative nei livelli di calcemia e PTH, mentre le tre popolazioni sono risultate significativamente diverse per i livelli di CTX. Questi erano più elevati nel gruppo IA META- rispetto al gruppo PM (+24,49%; p <0,001) e quelli del gruppo IA META+ erano più elevati sia di quelli del gruppo PM (+110,2%; p <0,001) sia di quelli del gruppo IA META- (+68,85%; p <0,001) (Fig. 1).

È possibile ipotizzare pertanto che in una donna con carcinoma della mammella in post-menopausa, con 2-3 localizzazioni scheletriche e trattata con inibitori dell'aromatasi, il 40% circa dei livelli di CTX, pari a circa 0,42 ng/ml, sia legato all'attività della lesione metastatica.

Conclusioni. Dal confronto tra queste popolazioni è emerso chiaramente che le pazienti affette da metastasi scheletriche presentano un turnover osseo significativamente maggiore rispetto agli altri due gruppi. Riunendo idealmente le tre componenti del turnover osseo si può supporre che in una paziente affetta da

FIGURA 1. LIVELLI DI CTX SIERICO NELLE 3 POPOLAZIONI IN STUDIO

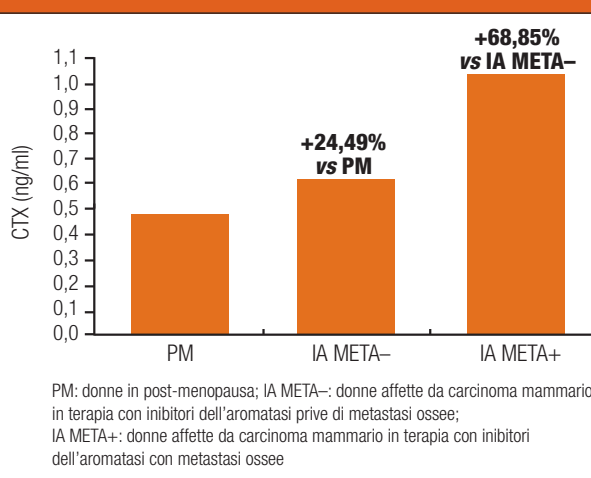
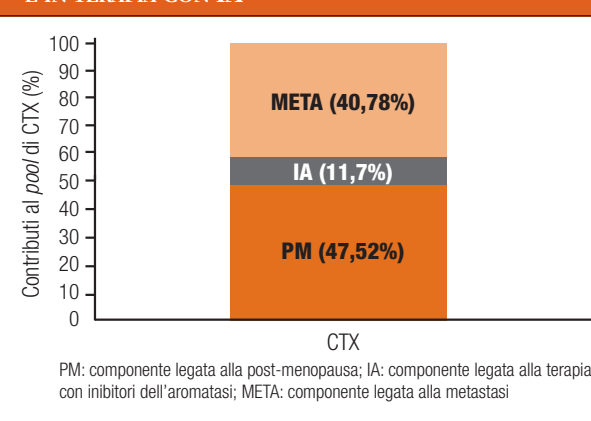


FIGURA 2. COMPONENTI DEL POOL DI CTX IN UNA TEORICA PAZIENTE AFFETTA DA CARCINOMA MAMMARIO CON METASTASI OSSEE, IN POST-MENOPAUSA E IN TERAPIA CON IA



metastasi ossee e in corso di terapia con IA il 40,78% del CTX sia di pertinenza della metastasi, l'11,7% della terapia con inibitori dell'aromatasi e il 47,52% sia dovuto alla post-menopausa (Fig. 2).

Bibliografia

1. Coleman RE, Major P, Lipton A et al (2005) Predictive value of bone resorption and formation markers in cancer patients with bone metastases receiving the bisphosphonate zoledronic acid. J Clin Oncol 23:4925-4935
2. Lipton A, Cook RJ, Major P et al (2007) Zoledronic acid and survival in breast cancer patients with bone metastases and elevated markers of osteoclast activity. Oncologist 12:1035-1043
3. Demers LM, Costa L, Lipton A (2000) Biochemical markers and skeletal metastases. Cancer 88[12 Suppl.]:2919-2926

UN CASO DI IPOFOSFATASIA FAMILIARE CON ESORDIO IN ETÀ ADULTA

Maria Manara, Massimo Varenna, Francesca Zucchi, Luigi Sinigaglia
Dipartimento di Reumatologia, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano

Caso clinico. La signora M.E. giunge alla nostra attenzione nel luglio 2007 all'età di 54 anni, in menopausa spontanea da 5 anni. La sua storia clinica risale all'età pediatrica con problemi di dentizione, fino alla caduta spontanea dei denti permanenti e conseguente sostituzione totale dell'arcata superiore all'età di 15 anni e dell'arcata inferiore a 23 anni. Riferisce inoltre una diagnosi di rachitismo in età infantile. A partire da 25 anni si sono verificati ripetuti episodi di artrite acuta a carico dei polsi, con risoluzione spontanea nell'arco di 72 ore, non inquadrati dal punto di vista diagnostico.

L'anamnesi della paziente è caratterizzata da una lunga serie di fratture già in epoca pre-menopausale, in seguito a trauma modesto o assente. Durante il ricovero per un intervento di sostituzione protesica totale dell'anca sinistra (per frattura atraumatica al III prossimale del femore, avvenuta a 49 anni) è stata effettuata una valutazione osteometabolica che ha evidenziato iperfosforemia e valori di fosfatasi alcalina (ALP) ridotti, con normalità degli altri parametri osteometabolici.

Nel maggio 2006 è stata ricoverata per accertamenti in merito a una persistente coxalgia sinistra, senza che venissero riscontrati segni radiografici di mobilizzazione della protesi né di nuove fratture. Una valutazione densitometrica lombare ha mostrato valori di densità minerale ossea (BMD) ridotti, con un *T-score* pari a -2,5. Per la presenza di artralgie ai polsi e alle spalle sono stati eseguiti gli esami ematochimici di routine, risultati nella norma eccetto che per un incremento degli indici di flogosi (VES 35, PCR 1,5). Gli esami immunologici (ANA, FR) sono risultati negativi; nella norma la ferritinemia. Gli accertamenti osteometabolici hanno mostrato calcemia, TSH e PTH nella norma, lieve iperfosforemia, riduzione dei valori di ALP (20 UI/l, v.n. 32-92). Inquadrato il caso come osteoporosi, la paziente è stata posta in terapia con alendronato 70 mg monosettimanale e supplementazione di calcio e vitamina D (600 mg/440 UI).

Nei mesi successivi la paziente riferisce due nuovi epi-

sodi fratturativi atraumatici, al piede sinistro e al perone sinistro. Nel luglio 2007 giunge alla nostra attenzione per un inquadramento diagnostico. Emocromo, glicemia, esame delle urine, elettroforesi, funzionalità renale ed epatica risultavano nella norma, come pure gli accertamenti osteometabolici con l'eccezione di: valori di ALP ridotti (10 UI/l, v.n. 32-92), con aumento relativo della frazione intestinale (45%, v.n. 5%); osteocalcina ridotta (2 ng/ml, v.n. 3,1-13,7), *cross-link* aumentati (8,7 mM DPD/creat, v.n. 3-7,4). Esami radiologici mirati ai polsi e alle ginocchia, per la riferita presenza di episodi transitori di tumefazione dolorosa, evidenziano una condrocalcosi. Inoltre una biopsia ossea della spina iliaca postero-superiore mostra una trama spongiosa con lamelle irregolari, nelle quali si osservano linee cementanti frammentate ad andamento non ordinato e parallelo e neoapposizione ossea con orletto osteoide ben evidente bordato da osteoblasti. Alla colorazione di Masson-Goldner del preparato istologico si apprezza la mancata mineralizzazione del bordo osteoide.

In base ai precedenti anamnestici fratturativi e ai problemi dentari della paziente, al riscontro di valori ridotti di ALP e alla presenza di condrocalcosi, viene posto il sospetto diagnostico di ipofosfatasi e richiesti accertamenti mirati, quali il dosaggio della fosfoetanolamina sierica e della fosfoetanolamina urinaria, che risultano incrementate (rispettivamente 8 $\mu\text{mol/l}$, con v.n. <3,5, e 319 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}/\text{m}^2$, con v.n. 42-82). Tali riscontri permettono di confermare la diagnosi di ipofosfatasi dell'adulto.

L'analisi familiare evidenzia una storia odontoiatrica simile anche nelle due figlie della paziente, di 20 e 30 anni; accertamenti di laboratorio mostrano in entrambe valori di ALP ridotti e di fosfoetanolamina urinaria incrementati, così come analoghi risultati vengono riscontrati per la nipote della paziente, dell'età di 3 anni. Nel dicembre 2007 si imposta una terapia con teriparatide (TPD) associata a supplementazione con calcio e

vitamina D, che tuttavia non determina alcun beneficio soggettivo né alcun incremento dei valori di ALP e della BMD. Nel gennaio 2009 la terapia con TPD viene pertanto sospesa. Nei mesi successivi si verificano nuovi episodi fratturativi a livello metatarsale e, nel gennaio 2010, una frattura atraumatica metadiasaria al femore destro, per la quale viene sottoposta a intervento di osteosintesi.

Discussione. Lipofosfatasi è una malattia rara geneticamente trasmessa, con un'incidenza di 1:100.000 nella forma grave, caratterizzata da una ridotta attività dell'isoenzima non tessuto-specifico della fosfatasi alcalina (TNSALP). Si distinguono diversi quadri clinici, quali l'ipofosfatasi perinatale, infantile, del bambino, dell'adulto, l'odontoipofosfatasi e la pseudoipofosfatasi. Lipofosfatasi dell'adulto è caratterizzata da un esordio attorno ai 40-50 anni, con fratture metatarsali da carico ricorrenti, fratture o pseudofratture del collo femorale, riparazione difficoltosa delle fratture, storia di perdita precoce dei denti decidui e condrocalcinosi [1].

Il gene che codifica per la TNSALP è situato sul braccio corto del cromosoma 1 (1p36.1-34). Sono state descritte più di 200 differenti mutazioni [2], la cui modalità di trasmissione è quasi sempre autosomica recessiva, ma in alcuni casi può essere dominante. La riduzione dell'attività della TNSALP comporta una difettosa mineralizzazione dell'osso, responsabile dell'osteomalacia e dello sviluppo di fratture da carico, e un accumulo nel siero di substrati dell'enzima che può condizionare l'insorgenza di complicanze quali la condrocalcinosi nella forma dell'adulto e un'ulteriore inibizione dell'attività della ALP mediata dal pirofosfato inorganico.

Gli esami di laboratorio evidenziano nella forma dell'adulto una ALP al di sotto dei valori di norma, calcemia, vitamina D e PTH nella norma, aumento del fosfato inorganico e accumulo di fosfoetanolamina urinaria, pirofosfato inorganico sierico e urinario e piridossalfosfato sierico. Istologicamente le sezioni di tessuto osseo decalcificato mostrano i tipici segni dell'osteomalacia (matrice osteoide non calcificata). Gli accertamenti radiologici permettono di osservare alterazioni rachitiche nelle forme infantile e del bambino e fratture metatarsali da carico, fratture femorali e segni

di condrocalcinosi nella forma dell'adulto. La diagnosi viene posta, secondo i criteri di Fraser, in presenza di segni di mineralizzazione ossea deficitaria, ridotta attività della ALP e aumento dei livelli di fosfoetanolamina urinaria o pirofosfato inorganico urinario o piridossalfosfato sierico [1].

Attualmente non esiste una terapia di efficacia dimostrata per il trattamento delle forme di ipofosfatasi dell'adulto. Esistono tuttavia segnalazioni di una positiva risposta al trattamento con TPD [3,4]. Sulla scorta di tali premesse, abbiamo ritenuto opportuno un tentativo terapeutico con TPD nella nostra paziente, che purtroppo non ha dato risultati positivi né dal punto di vista metabolico né da quello densitometrico, inducendoci a sospendere il trattamento. Analogamente alla nostra esperienza, recentemente è stato segnalato un altro caso di mancata risposta al trattamento con TPD [5]. Ipotizziamo che la mancata risposta nella nostra paziente possa essere spiegata da un diverso tipo di mutazione rispetto ai pazienti nei quali il trattamento con TPD si è dimostrato efficace.

La nostra esperienza sottolinea l'importanza, per il medico che si occupa di patologie osteometaboliche, di una formazione completa, che contempli anche malattie considerate "rare" per la loro incidenza. Infatti, nonostante la storia clinica della nostra paziente fosse fortemente suggestiva per la presenza di una forma di ipofosfatasi dell'adulto, c'è stato un ritardo diagnostico di molti anni e il ripetuto riscontro di valori ridotti di ALP è stato trascurato da diversi specialisti. Il nostro auspicio per il futuro è che la scoperta di terapie efficaci possa migliorare la prognosi di questi pazienti, rendendo perciò ancora più utile una diagnosi il più possibile precoce della malattia.

Bibliografia

1. Wendling D, Jeannin-Louys L, Kremer P et al (2001) Adult hypophosphatasia. Current aspects. *Joint Bone Spine* 2001; 68:120-124
2. Orimo H (2010) The mechanism of mineralization and the role of alkaline phosphatase in health and disease. *J Nippon Med Sch* 77:4-12
3. Whyte MP, Mumm S, Deal C (2007) Adult hypophosphatasia treated with teriparatide. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1203-1208
4. Camacho PM, Painter S, Kadanoff R (2008) Treatment of adult hypophosphatasia with teriparatide. *Endocr Pract* 14:204-208
5. Gagnon C, Sims NA, Mumm S et al (2010) Lack of sustained response to teriparatide in a patient with adult hypophosphatasia. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1007-1012

OSTEONECROSI DA BISFOSFONATI E MULTIFATTORIALITÀ: CASO CLINICO

Cristina Mirelli, Luca Bartorelli, Sabina Mantovani, Magda Aspesi, Paola Teti, Oreste Scandola, Cristina Dall'Agnola, Roberto Grimaldi
Clinica Odontoiatrica, Università degli Studi di Milano (Direttore F. Santoro),
Fondazione IRCCS Cà Granda - Ospedale Maggiore Policlinico

Introduzione. Nel 2005, allo scopo di fornire un servizio assistenziale, di ricerca e di consulenza, è nato presso la Clinica Odontoiatrica dell'Università degli Studi di Milano un gruppo di lavoro sui bisfosfonati diretto da Luca Bartorelli, che si è occupato inizialmente di pazienti oncologici, estendendo successivamente il proprio campo di interesse a tutti coloro che assumevano questi farmaci. In questa sede si vuole segnalare un particolare caso clinico, sugli oltre 200 osservati.

Caso clinico. La paziente MTG, di 58 anni, è giunta alla nostra osservazione nel giugno 2009, inviata dal Reparto di Parodontologia della Clinica Odontoiatrica e Stomatologica dell'Università degli Studi di Milano, in seguito alla mancata guarigione della sede post-estrattiva del terzo molare inferiore di destra (48) e alla presenza di gemizio di pus alla spremitura.

Anamnesi patologica remota: la signora MTG è affetta da una vasculite autoimmune diagnosticata nel dicembre 2001; all'epoca della diagnosi le sono stati prescritti due boli di cortisone. Alla terapia cortisonica sono stati associati cardioprotettori, beta-bloccanti, gastroprotettori e due cicli di ciclosporina. A cavallo tra 2001 e 2002, è stata diagnosticata l'osteonecrosi dell'astragalo. Nel 2003 ha iniziato la terapia con bisfosfonati *per os* (alendronato 70 mg) una volta alla settimana. Nel febbraio 2009 è stata eseguita l'estrazione del secondo molare inferiore di destra (47); la paziente riferisce una lenta guarigione tissutale post-estrattiva, seguita dalla comparsa di un essudato simil-purulento dal solco gengivale di 48 e da dolore in occlusione. Dal marzo 2009 assume amoxicillina e acido clavulanico ogni 12 ore.

Il referto della ortopantomografia (OPT) del marzo 2009 riporta la presenza di un quadro di parodontopatia diffusa, con riassorbimento orizzontale e assenza di numerosi elementi dentali e protesizzazione di altri (Fig. 1). Nel maggio 2009 viene eseguita l'estrazione di 48. Contemporaneamente è sospesa la somministrazione orale di bisfosfonati.

FIGURA 1. QUADRO DI PARODONTOPATIA DIFFUSA ALLA ORTOPANTOMOGRAFIA (OPT)



Anamnesi patologica prossima: nel giugno 2009, durante l'esame ispettivo in sede 48, si osserva una piccola soluzione di continuità della gengiva da cui fuoriesce abbondante pus alla spremitura, che non cagiona dolore. La paziente ha sospeso a tempo indeterminato l'assunzione del bisfosfonato e da due giorni la terapia antibiotica.

In base ai protocolli terapeutici seguiti dal Gruppo Bisfosfonati, si richiedono ulteriori accertamenti radiologici (TC 3D *cone beam* mandibolare); si esegue l'antibiogramma e, nel frattempo, si prescrive un nuovo ciclo antibiotico ad ampio spettro (claritromicina a

rilascio modificato 500 mg 2/die x 5 giorni + tetraciclina 100 mg 1/die per 10 giorni) (Fig. 2).

Alla luce degli esiti dell'antibiogramma e della TC (Fig. 3) si esegue la toeletta chirurgica, coadiuvati da strumenti subsonici, in sede 47/48 (Fig. 4). Il controllo a distanza mostra la completa guarigione clinica.

Discussione e conclusioni. Non esistono studi clinici randomizzati di confronto tra diverse strategie te-

FIGURA 2. MUCOSA GENGIVALE AL TERMINE DEL TRATTAMENTO ANTIBIOTICO



FIGURA 3. ESITI DELLA TC

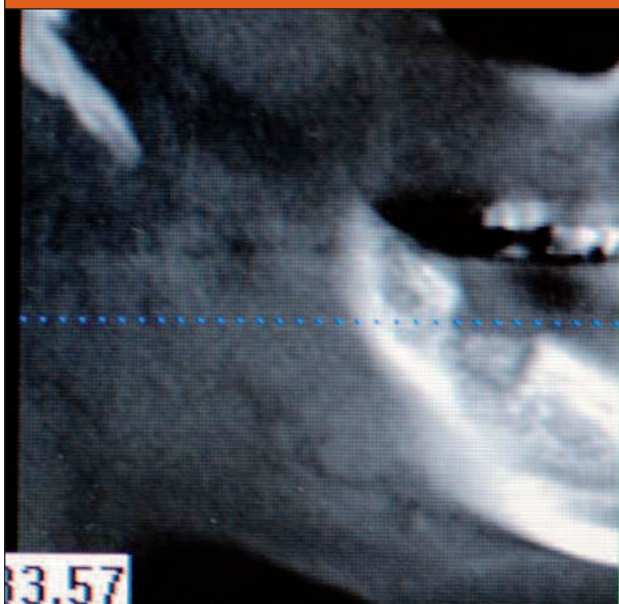
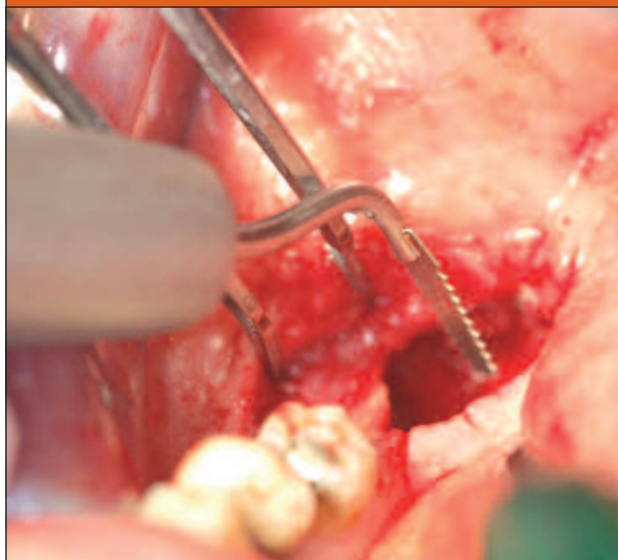


FIGURA 4. TOELETTA CHIRURGICA IN SEDE 47/48



rapeutiche per l'osteonecrosi mandibolare associata a bisfosfonati, perciò le linee guida adottate dal Gruppo Bisfosfonati sono solo il frutto di una revisione della letteratura e della nostra esperienza clinica. Il *gold standard* è a tutt'oggi la prevenzione.

Un'attenta anamnesi e un esame obiettivo intraorale, insieme allo studio delle radiografie, sono il modo migliore per inquadrare lo stato di salute del cavo orale. Il caso clinico esposto è esaustivo circa la multifattorialità dell'osteonecrosi mandibolare, poiché racchiude in sé le azioni note dei bisfosfonati (inibizione osteoclastica, chelazione degli ioni bivalenti, azione antiangiogenetica) e l'amplificazione del loro effetto operata dalla terapia con cortisone e ciclosporina, aggravata dal sotteso disturbo del sistema immunitario e dell'apparato vascolare, in un ambiente, come quello orale, con una ricca flora patogena.

L'anamnesi patologica remota, nel caso della signora MTG, sarebbe stata da sola sufficiente per innescare un percorso preventivo nei confronti della complicanza osteonecrotica, fin dal primo intervento estrattivo.

La conoscenza della multifattorialità dell'osteonecrosi mandibolare e l'utilizzo di diagnostica per immagini poco invasiva, che permette una diagnosi precoce di osteonecrosi prima della comparsa di segni e sintomi, sono passi fondamentali nel limitare l'evoluzione della patologia, soprattutto in corso di assunzione orale di bisfosfonati.

ANALISI DEI FATTORI DI RISCHIO DI CADUTE IN SOGGETTI OSTEOPOROTICI: RISULTATI PRELIMINARI DI UNA CASISTICA AMBULATORIALE

Pietro Astazi
OsteoRESEARCH, Roma

Introduzione. La tendenza a cadere in soggetti affetti da osteoporosi riveste un ruolo causale nella genesi delle complicazioni fratturative del collo femorale. Le cadute degli anziani, per la loro frequenza e gravità, rappresentano una priorità per la sanità pubblica: si stima che ogni anno in Italia tali incidenti prevalentemente domestici interessino oltre 3,5 milioni di persone.

Obiettivo. Analizzare la prevalenza dei fattori di rischio di cadute in soggetti osteoporotici ultrasessantenni non istituzionalizzati e cercare di ridurre il rischio di fratture mediante la correzione dei fattori di rischio di caduta modificabili e una stretta sorveglianza clinica ogni 3 mesi, oltre che con la terapia farmacologica specifica (alendronato 70 mg alla settimana) e l'integrazione di calcio e vitamina D₃.

Materiali e metodi. Abbiamo selezionato, su 2800 pazienti consecutivi, 393 pazienti di età > 70 anni con osteoporosi (BMD T-score < -2,5 DS), suddivisi in 4 gruppi in base all'età (1: 70-75 anni; 2: 76-80 anni; 3: 81-85 anni; 4: >86 anni). In tutti i soggetti abbiamo valutato la densità minerale ossea (BMD) a livello lombare (L2-L4) e del collo femorale e i fattori intrinseci precipitanti traumi e cadute mediante valutazioni clinico-strumentali di rapida misurazione e poco costose (*Timed Up and Go Test* e *Tandem Test*), calcolando per ogni soggetto un indice di rischio di cadute (IRC) (per valori >3 sussiste un alto rischio di cadute nei 3 mesi successivi). Per quanto riguarda i fattori di rischio di frattura estrinseci sia domestici sia ambientali esterni, abbiamo cercato di ridurli o eliminarli mediante raccomandazioni specifiche scritte e ricorrendo alla collaborazione dei familiari.

Risultati. La frequenza dei fattori di rischio di

caduta intrinseci osservati e la percentuale di quelli correggibili nei soggetti ad alto rischio di cadute (IRC >3) sono riportati nelle Tabelle 1 e 2; la Tabella 3 riassume le cadute riscontrate nei primi tre mesi di sorveglianza e le relative lesioni riportate nella popolazione ad alto e a basso rischio, dopo riduzione o eliminazione dei fattori correggibili.

Nei pazienti a basso rischio di caduta (n=310) l'incidenza di cadute è risultata significativamente più bassa e non è stata registrata alcuna frattura femorale. L'indice di caduta è risultato del 34,9% nel gruppo ad alto rischio mentre nel gruppo a basso rischio di caduta è stato del 3,2%.

TABELLA 1. PERCENTUALI DEI FATTORI DI RISCHIO DI CADUTA INTRINSECI OSSERVATI

Intrinseci generici	53%
Diminuito controllo della postura	15%
Andatura a piccoli passi	4%
Astenia	20%
Diminuzione del visus	10%
Aumento dei tempi di reazione	4%
Intrinseci specifici	22%
Cataratta	1%
Vertigini	1%
Sincope da tosse, da minzione	1%
Ipoglicemia	1%
Ipotensione ortostatica, insufficienza renale in dialisi	8%
Aritmie cardiache	6%
Malattie cerebrovascolari, ictus	3%
Epilessia	1%
Intrinseci farmacologici	25%
Sedativi	5%
Antidiabetici	5%
Antipertensivi	10%
Antiaritmici	5%

TABELLA 2. PERCENTUALE DEI FATTORI DI RISCHIO CORREGGIBILI NELLA POPOLAZIONE AD ALTO RISCHIO DI CADUTE

Gruppi	IRC >3, n (%)	Con fattori di rischio di cadute correggibili, n (%)
Gruppo 1	70 (50)	49 (70)
Gruppo 2	66 (60)	43 (65)
Gruppo 3	61 (65)	36 (60)
Gruppo 4	28 (70)	14 (50)

Discussione. Nella nostra casistica, su 2800 pazienti consecutivi, il 20% (n=560) aveva più di 70 anni; di questi 393 presentavano osteoporosi, con un 13% di pregresse fratture vertebrali e 1% di pregresse fratture femorali. Questi risultati ci inducono a ritenere che un numero rilevante di ultrasessantenni affetti da poli-patologie croniche a causa della riduzione dell'autosufficienza sfugga alla valutazione specialistica, rimanendo sotto il controllo domiciliare del medico di medicina generale, per riemergere come acuzie solo in caso di frattura.

La valutazione su questo campione di pazienti ci ha permesso di verificare l'alto e significativo numero di soggetti a rischio di cadute: un IRC >3 era presente in ben 225 soggetti della nostra casistica, con un progressivo aumento al crescere dell'età, ma si è evidenziata anche la possibilità di una correzione seppur parziale nella maggior parte dei casi, tanto che dopo l'adozione delle misure correttive solo 83 soggetti sono rimasti ad alto rischio di cadute. Particolarmente efficace è risultata l'azione di rivalutare e sospendere con la dovuta gradualità eventuali terapie psicotrope (benzodiazepine, ipnotici, antidepressivi, tranquillanti) nonché l'esecuzione di esercizi fisici mediante programmi individualizzati mirati a migliorare la forza, la deambulazione e l'equilibrio.

L'incidenza globale annua di fratture di femore nei pazienti ad alto rischio (IRC >3) risulta del 4,8% che, estrapolata per 142 soggetti con fattori di rischio correggibili, porterebbe a prevenire 6,8 fratture di femore/anno rispetto al mancato intervento correttivo. Si ottiene così un ottimo numero di pazienti da trattare per evitare una frattura (NNT), pari a 20/anno per i pazienti con IRC >3 correggibile.

È noto che la terapia farmacologica riduce maggiormente il rischio di fratture vertebrali (NNT=31 a 5 anni per alendronato) rispetto a quelle femorali (NNT=48 a 5 anni per alendronato) poiché migliora la massa ossea, ma non influisce sul rischio di caduta intrinseco ed estrinseco. Tuttavia essa è particolarmente importante proprio nei soggetti con fattori di rischio di caduta non correggibili, insieme con l'ausilio di protettori d'anca.

Conclusioni. La valutazione internistica non solo dei fattori di rischio scheletrici, ma anche di quelli extrascheletrici, integrata con il dato densitometrico, può ottimizzare la stratificazione del rischio globale di frattura e rendere più efficace la prevenzione delle invalidanti complicazioni fratturative femorali. Questi interventi multidisciplinari sono in grado di produrre sia un enorme risparmio di risorse per il Sistema Sanitario sia una diminuzione del rischio di non autosufficienza, di peggioramento della qualità di vita e di mortalità per i pazienti.

Particolarmente importante ci sembra dunque il ruolo del medico di medicina generale sia nel ridurre i fattori di rischio di cadute nei pazienti seguiti al domicilio, dove anche il coinvolgimento familiare può migliorare la struttura dell'unità abitativa e il suo livello di dotazione infrastrutturale, sia nel provvedere a sorveglianza periodica domiciliare, da effettuarsi almeno ogni 3 mesi.

TABELLA 3. CADUTE E LESIONI RIPORTATE NEI PRIMI 3 MESI DI SORVEGLIANZA

Gruppi	Pazienti ad alto rischio	Cadute in 3 mesi	Nessuna lesione o contusione	Ferita lacero-contusa	Frattura di femore	Pazienti a basso rischio	Cadute in 3 mesi	Frattura di femore
Gruppo 1	21	7	5	2	0	119	4	0
Gruppo 2	23	8	6	2	0	87	3	0
Gruppo 3	25	9	7	2	0	78	2	0
Gruppo 4	14	5	3	1	1	26	1	0

RITARDO DIAGNOSTICO DI OSTEOMA OSTEOIDE DELLA TIBIA IN SOGGETTO CON SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI ED EMOCROMATOSI

**Imma Prevete, Gian Domenico Sebastiani, Marina Marini, Marco Antonelli,
Annalisa Barracchini, Giovanni Minisola**
Divisione di Reumatologia, Ospedale di Alta Specializzazione "San Camillo", Roma

INTRODUZIONE

L'osteoma osteoide (OO) è una lesione ossea benigna con un "nidus" centrale inferiore a 2 cm circondato da una zona di reazione ossea. Tale lesione rappresenta approssimativamente il 10% dei tumori ossei benigni [1]. La localizzazione più frequente è il terzo prossimale del femore, seguita dalla tibia, dagli elementi posteriori della colonna vertebrale e dall'omero. L'OO si localizza preferibilmente in corrispondenza della diafisi o della metafisi prossimale dell'osso; più raramente interessa l'estremo distale.

Il sintomo clinico caratteristico dell'OO è il dolore intenso che si aggrava di notte e si attenua, fino a scomparire, dopo l'assunzione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS); tipica è la risposta all'acido acetilsalicilico.

Il dolore articolare può essere presente nel caso in cui la lesione sia localizzata in sede peri/para-articolare; può coesistere una sinovite secondaria reattiva, specie se l'OO è adiacente al cavo articolare. Localmente si può verificare aumento della temperatura cutanea e sudorazione. Le lesioni, specie se epifisarie, possono causare deformità ossee.

L'aspetto radiologico classico dell'OO è un "nidus" radiotrasparente circondato da marcata sclerosi reattiva in corrispondenza della corticale ossea. Il centro della lesione può essere osteolitico, parzialmente mineralizzato o totalmente calcificato. La lesione può interessare la componente corticale, quella midollare o entrambe. Può coesistere sclerosi reattiva [2].

I quattro criteri diagnostici sono:

- lesione a margini netti tondeggianti o ovalare
- diametro inferiore a 2 cm
- presenza di una parte centrale densa e omogenea
- presenza di un cerchio periferico radiotrasparente di 1-2 mm.

La TAC è la metodica di indagine più idonea a valutare l'OO, specie se la lesione è situata nella colonna vertebrale o è nascosta dalla sclerosi reattiva. La diagnosi differenziale radiologica include l'osteoblastoma, l'osteomielite, le artropatie flogistiche e la frattura da sforzo. La RMN è molto sensibile nel dimostrare il "nidus", che presenta un aspetto differente a seconda della sua posizione rispetto alla corticale ossea [3]. La scintigrafia con tecnezio-BPS mostra un intenso accumulo nella sede del tumore. La SPECT può essere utile nelle aree con anatomia complessa, come gli elementi posteriori della colonna vertebrale.

L'OO può regredire spontaneamente senza trattamento dopo circa tre anni dall'esordio, verosimilmente per infarto e necrosi della formazione.

Se la sintomatologia è persistente o ingravescente è indicata la rimozione chirurgica o l'ablazione percutanea [1]. L'OO può essere trattato anche mediante radiofrequenze, alcolizzazione e laser TAC-guidato.

In rapporto alla localizzazione si riconoscono tre tipi di OO:

- corticale
- trabecolare
- sottoperiosteo.

L'OO non va incontro a degenerazione maligna e solitamente non si accresce.

CASO CLINICO

AR, 30 anni, maschio. Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) dall'età di 12 anni esordita con ripetuti episodi di trombosi venosa profonda (TVP) agli arti inferiori. Alla stessa età diagnosi di emocromatosi.

Riferisce discreto benessere fino ad aprile 2006, quando ricompaiono episodi flebitici a livello della caviglia destra e, successivamente, della gamba sinistra, trattati con enoxaparina sodica e antibioticotera, con risoluzione del quadro. A giugno 2006 nuovo episodio flebitico complicato dalla formazione di un trombo a livello del polpaccio di sinistra, trattato con warfarin e acido acetilsalicilico. Il paziente presenta edema della caviglia e della gamba sinistra, associato a flogosi superficiale. Viene ipotizzata un'artrite della caviglia sinistra associata a tromboflebite e pertanto viene aumentato il dosaggio di prednisone (già presente in terapia dal 2003) da 5 a 25 mg/die, senza alcun beneficio. Una valutazione angiologica effettuata quattro mesi dopo non evidenzia alcun segno di TVP in atto.

Ad aprile 2007 giunge alla nostra osservazione per dolore, prevalentemente notturno, localizzato alla caviglia sinistra e sensibile ai FANS. È evidente edema (di lieve entità) della gamba destra e (di media entità) della gamba sinistra. Esami di laboratorio: GOT 74,6 UI/l, GPT 176,2 UI/l, ferritinemia 1150,60 ng/ml, sideremia 251,7 mg/ml, VES 5 mm/1 h, PCR 0,45 ml/dl, anticorpi anticardiolipina positivi, anticorpi antinucleo negativi, anticorpi anti-dsDNA negativi. Si ipotizza un'artropatia emocromatosica in soggetto con APS.

A luglio 2007 persiste la sintomatologia algica a livello della caviglia sinistra, che migliora con la somministrazione di paracetamolo e si esacerba di notte. L'ecocardiogramma evidenzia una lieve insufficienza tricuspoidale e PAP 12 mm/Hg. L'ecocolordoppler degli arti inferiori mostra una pregressa TVP poplitea ricanalizzata con residuo trombotico calcifico. Esami di laboratorio: VES 5 mm/1 h, ANA negativi, esame delle urine normale. Viene aggiunta in terapia idrossiclorochina (1 cp × 2/die).

A ottobre 2007 persiste il dolore nella zona della caviglia sinistra, con le stesse caratteristiche prima descritte; la zona interessata è tumefatta e coesiste edema della gamba sinistra con flogosi dei tessuti superficiali. Esami di laboratorio: anticorpi antinucleo 1:2560 (pattern omogeneo), VES 6 mm/1 h, sideremia 247 mg/ml, ferritinemia 834 ng/ml. Poiché l'ipotesi artritica appare meno probabile rispetto all'osservazione precedente, si riduce prednisone a 5 mg a giorni alterni, si mantiene idrossiclorochina e si prescrive una angiRMN degli arti inferiori, eseguita a gennaio 2008 con il seguente referto: "Calcificazioni parietali lungo il decorso dei vasi degli arti inferiori. Irregolarità parietali e riduzione

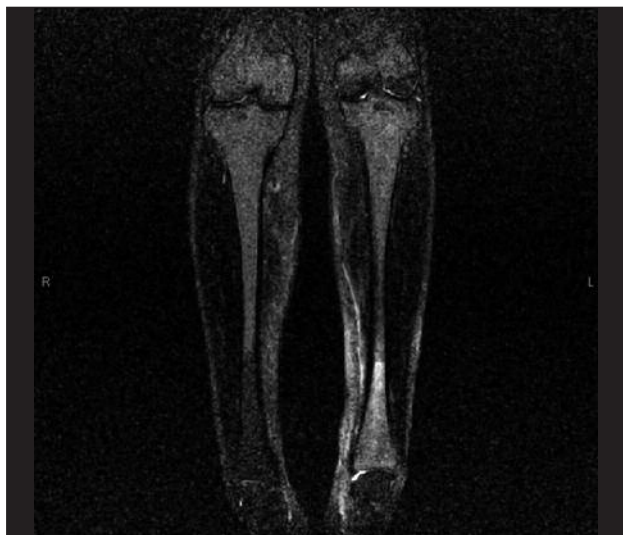


FIGURA 1. Immagine angioRMN del paziente: è visibile l'area di ipersegnale a livello del terzo inferiore della tibia

di calibro dell'arteria poplitea sinistra e destra per stenosi di medio grado. Si segnala ipersegnale in STIR sul terzo inferiore della tibia sinistra da riferire a edema della spongiosa. Indispensabile controllo con esame TAC con algoritmo per osso" (Fig. 1). L'esame TAC, prontamente eseguito, evidenzia: "A livello del terzo inferiore della diafisi tibiale, sul versante laterale, evidente area osteolitica che deforma i contorni della corticale erodendola ampiamente. Il periostio mostra ispessimento e microdeposizioni calciche perilesionali. La lesione misura circa cm 4(h) × 3(l) e si approfonda nella tibia per circa 1,2 cm. I tessuti molli perilesionali sono finemente disomogenei. Il quadro va considerato sospetto di lesione discariocinetica (osteosarcoma)" (Fig. 2).

Per tale motivo il paziente viene sottoposto a intervento chirurgico; l'esame istologico consente la diagnosi di OO della tibia.

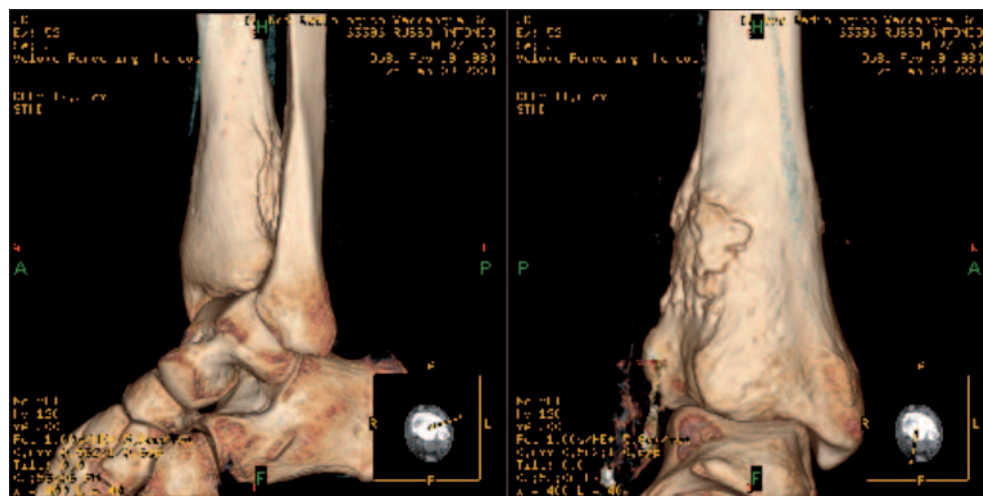


FIGURA 2. Immagine TAC tridimensionale della caviglia del paziente: è evidente la lesione ossea a livello del terzo inferiore della diafisi tibiale in sede laterale

DISCUSSIONE

Nella descrizione di questo caso due circostanze meritano di essere sottolineate:

- la coesistenza di tre patologie tra loro molto differenti
- il ritardo diagnostico di OO.

L'associazione di OO con APS ed emocromatosi, non presente in letteratura, ci ha indotto a ipotizzare una possibile correlazione tra i rispettivi meccanismi patogenetici.

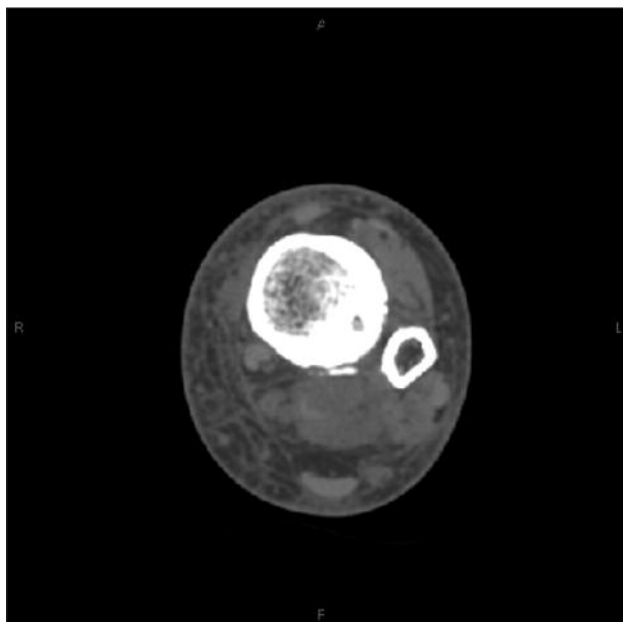


FIGURA 3.
Immagine TAC: sezione trasversale della tibia e del perone a livello dell'OO



FIGURA 4.
Immagine TAC: sezione longitudinale dell'articolazione tibioastragalo-peroneale a livello dell'OO

Sono state formulate varie teorie per spiegare l'eziopatogenesi dell'OO, tuttora sconosciuta, ma due sembrano essere più accreditate:

- la teoria di Orlow, o dello strappo periostale, secondo la quale un trauma determinerebbe lo strappo di un muscolo dal periostio, con formazione di un lembo osseo da cui originerebbe il tumore
- la teoria di Charcot-Seydler, o dell'ematoma, sostiene invece che un ematoma muscolare sia terreno fertile per le cellule osteoblastiche, che lo invadono determinandone poi una trasformazione ossea.

Tuttavia la validità di tali ipotesi è contestata poiché non sempre l'OO è inserito nell'osso e raramente è rintracciabile in anamnesi un trauma.

Nel caso descritto, in terapia anticoagulante e steroidea per le patologie di base, è ipotizzabile che un microtrauma, a livello osseo e/o muscolare, abbia causato un ematoma e/o una microfrattura, possibili punti di partenza dell'OO. Si sarebbe così creata una correlazione patogenetica tra l'OO e le patologie di base, favorita dagli effetti secondari delle terapie attuate.

Il ritardo diagnostico è ascrivibile a varie cause. L'orientamento diagnostico iniziale era stato quello di ricondurre la sintomatologia del paziente agli esiti del recente episodio di TVP, ma il persistere della sintomatologia e i segni di flogosi articolare rendevano più verosimile l'ipotesi di artropatia emocromatica. Nonostante l'incremento del dosaggio giornaliero di steroide, i segni della flogosi non regredivano e ciò ha indotto ad approfondimenti diagnostici per immagini. L'angiRMN e la TAC (Figg. 3,4) non hanno fornito elementi che consentissero una diagnosi di certezza, che è stata possibile solo a seguito dell'esplorazione chirurgica e dell'esame biotipico eseguito nell'occasione.

CONCLUSIONI

Un dolore osseo in un paziente giovane deve far sospettare una lesione primitiva dell'osso e, pertanto, è necessario ottenere dalla diagnostica per immagini le principali, seppur non sempre univoche, informazioni circa la natura della lesione [4].

Nel nostro caso le caratteristiche radiologiche della lesione ossea (interruzione della corticale, assenza di orletto sclerotico, reazione periostale, espansione maggiore di 1 cm, calcificazioni perilesionali) deponevano per la diagnosi di osteosarcoma, mentre in realtà si trattava di una forma benigna, quale l'OO [5]. Poiché la diagnostica differenziale fra le due patologie può risultare difficile se affidata alla sola diagnostica per immagini, è sempre opportuno eseguire una biopsia preliminare prima di programmare un intervento chirurgico.

BIBLIOGRAFIA

1. Ghanem I (2006) The management of osteoid osteoma: updates and controversies. *Curr Opin Pediatr* 18:36-41
2. Peh WC (1999) The role of imaging in the staging of bone tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 31:147-167
3. Spouge AR, Thain LM (2000) Osteoid osteoma: MR imaging revisited. *Clin Imaging* 24:19-27
4. Bloem JL, Kroon HM (1993) Osseous lesions. *Radiol Clin North Am* 31:261-278
5. Pommersheim WJ, Chew FS (2004) Imaging, diagnosis, and staging of bone tumors: a primer. *Semin Roentgenol* 39:361-372



GRUPPO ITALIANO
PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

www.gibis.org