



Società Italiana dell'Osteoporosi
del Metabolismo Minerale
e delle Malattie dello Scheletro

SYLLABUS 2014

**Malattie e farmaci con interferenze
sul metabolismo osseo:
nuove acquisizioni**

www.siommmms.it

SYLLABUS 2014

SIOMMMS

Società Italiana dell'Osteoporosi del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro.

Sede Legale

P.zza L. Scuro - Borgo Roma - 37100 Verona
www.siommmms.it

Editore

MedicalStar

Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano
info@medicalstar.it
www.medicalstar.it

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta, memorizzata in sistemi di recupero o trasmessa in qualsiasi forma o attraverso qualsiasi mezzo elettronico, meccanico, mediante fotocopiatura, registrazione o altro, senza l'autorizzazione della SIOMMMS.

INDICE

LA BIOLOGIA DEL TESSUTO OSSEO PER I CLINICI

Concetta Cuscito, Maria Grano

9

MANIFESTAZIONI SCHELETRICHE DELL'IPERCORTISOLISMO SUBCLINICO

Filomena Cetani

14

ATTUALI ACQUISIZIONI E PROSPETTIVE FUTURE IN TEMA DI: FRAGILITÀ OSSEA E FRATTURE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Carlotta Castiglioni, Marco Di Monaco, Piero Bottino

18

(FISIO)PATOLOGIA TIROIDEA E MASSA OSSEA

Alberto Falchetti, Riccardo Gionata Gheri

27

OSTEOPOROSI E DIABETE MELLITO

Lorenzo Ventura, Alfredo Nardi

36

LE POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE NELLA GESTIONE DEL LOOSENING PERIPROTESICO

Vania Braga

45

LE OSTEOPOROSI FARMACO INDOTTE

Luigi Gennari

53

RIPARAZIONE DELLE FRATTURE E FARMACI

Luca Pietrogrande, Emanuela Raimondo

63

SIAMO UN'AZIENDA DI SANA E ROBUSTA COSTITUZIONE.

Diffusione

I muscoli di Abiogen Pharma. Siamo fra le prime 40 aziende farmaceutiche in Italia, con 321 dipendenti. Nel 2013 abbiamo contribuito alle entrate del Bilancio dello Stato per più di 20 milioni di euro fra tasse, oneri sociali e contributi dati all'Agenzia del Farmaco ed alle Regioni. È un dato di cui andiamo orgogliosi: non è culturismo, è solo un buon esercizio di cultura del farmaco.



Cari Colleghi,

anche quest'anno la Commissione Editoriale della SIOMMMS ha ritenuto opportuno procedere con la seconda pubblicazione online del Syllabus.

In linea con i precedenti contenuti, ci è sembrato utile approfondire temi di attualità e per i quali si stia manifestando un crescente interesse sul profilo scientifico e clinico, inclusi quelli per i quali il dibattito è ancora acceso ed i risultati non conclusivi.

In questa edizione vengono trattati i farmaci più recentemente associati ad un aumentato rischio di fratture, inclusi gli inibitori di pompa protonica e gli inibitori selettivi del reuptake della serotonina che, per il loro diffuso impiego, potrebbero avere un largo impatto clinico in termini di incidenza di fratture. Viene esaminata la possibilità di intervento farmacologico nella gestione del loosening periprotetico e i farmaci che possono interferire sia positivamente che negativamente sui processi di consolidazione delle fratture, inclusi farmaci fino ad ora insospettati come antibiotici, statine, antiflogistici non steroidei.

Altri argomenti affrontati sono la crescente mole di dati sull' aumentato rischio di frattura nel diabete (malattia di cui si stima siano affetti 370 milioni di individui) non solo in quello di tipo 1 ma anche in quello di tipo 2, il ruolo degli ormoni tiroidei nel metabolismo osseo il coinvolgimento dello scheletro nelle patologie tiroidee subcliniche e le manifestazioni scheletriche con aumentato rischio di fratture dell'ipercortisolismo subclinico. Un aspetto di estremo interesse per le dimensioni del problema, approfondito in questa edizione, è anche l'incremento di rischio di fratture nei pazienti affetti da malattia di Parkinson, malattia di cui è previsto un incremento mondiale del 100% entro il 2030.

Il testo è inoltre preceduto da una rivisitazione, fruibile anche da parte di chi non si occupa specificamente dell'argomento, dei nuovi meccanismi e segnali che regolano la biologia del tessuto osseo.

Ci auguriamo che l'impegno degli autori nella stesura dei vari argomenti possa, come in passato, essere spunto per un arricchimento delle conoscenze e per un migliore approccio clinico ai pazienti.

Ombretta Di Munno

Coordinatore della Commissione Editoriale

Giancarlo Isaia

Presidente della SIOMMMS

Vania Braga

Filomena Cetani

Marco Di Monaco

Alberto Falchetti

Luigi Gennari

Luca Pietrogrande

Lorenzo Ventura

Componenti della Commissione Editoriale

LA BIOLOGIA DEL TESSUTO OSSEO PER I CLINICI

Concetta Cuscito, Maria Grano

Dipartimento di Scienze Mediche di Base, Neuroscienze ed Organi di Senso,
Sezione di Anatomia Umana e Istologia, Scuola di Medicina e Chirurgia Università degli Studi
di Bari Aldo Moro

Il tessuto osseo subisce un continuo e asincrono rinnovamento strutturale, chiamato rimodellamento osseo, che prevede la rimozione di tessuto danneggiato o vecchio (riassorbimento) e la sostituzione di questo mediante deposizione di nuova matrice ossea. In individui normali questi due processi sono perfettamente bilanciati. Nel momento in cui invece uno prevale sull'altro si verificano condizioni patologiche. Nello specifico, se il riassorbimento prevale sulla deposizione si ha una condizione caratterizzata da riduzione di massa ossea e si parla di osteopenia o osteoporosi a seconda della gravità della patologia. Se invece prevale la deposizione rispetto al riassorbimento si parla di osteopetrosi. Affinché siano sviluppati approcci terapeutici mirati alla prevenzione e al trattamento della perdita di massa ossea, è fondamentale tener conto dei meccanismi cellulari innescati durante i processi di mantenimento dell'omeostasi ossea.

CELLULE DEL TESSUTO OSSEO

Nel tessuto osseo si distinguono quattro tipi cellulari: cellule osteoprogenitrici o preosteoblasti, osteoblasti, osteociti e osteoclasti.

Le cellule della linea osteogenica si originano da cellule staminali mesenchimali o stromali, che hanno la capacità di differenziare in adipociti, fibroblasti, condrociti, mioblasti o osteoblasti a seconda degli stimoli ricevuti da fattori di crescita, ormoni e citochine. Numerosi studi hanno definito la sequenza di eventi che provoca la maturazione degli osteoblasti, le cellule deputate alla osteodeposizione. Durante la formazione dell'osso, le cellule mesenchimali si differenziano in *cellule osteoprogenitrici*, che proliferano attivamente e diventano poi *osteoblasti*, cellule mononucleate, poligonali e capaci di secernere matrice ossea. Affinché ci sia osteoblastogenesi è fondamentale l'attivazione di specifici fattori di trascrizione, che vengono espressi in momenti differenti durante il processo differenziativo. Runt domain-containing transcription factor (Runx2) è considerato il gene master per l'osteoblastogenesi, poiché risulta essere necessario e sufficiente per l'avvio di tale processo oltre che per la funzionalità degli osteoblasti. Osterix (Osx) è abbondantemente espresso durante l'osteoblastogenesi e agisce a valle di Runx2 nella cascata trascrizionale di differenziazione degli osteoblasti. Un altro fattore di trascrizione importante è l'Activating Transcription Factor-4 (ATF4), la cui espressione è maggiore nelle cellule più mature. Il differenziamento degli osteoblasti è regolato da numerosi fattori di crescita e citochine secrete, che promuovono o bloccano l'espressione dei fattori di trascrizione necessari (1). Negli ultimi anni è emerso il ruolo centrale della famiglia di glicoproteine Wntless (Wnt) nella regolazione dell'osteogenesi. Le Wnt attivano diverse vie di segnalazione intracellulare, dipendenti o meno dalla β -Catenina. Nella via canonica Wnt si lega ai recettori Frizzled (Fz) e ai co-recettori LRP5 e LRP6, stabilizzando la β -Catenina citosolica, che entra nel nucleo e avvia la trascrizione di geni quali Runx2 e Osx (2), promuovendo così il differenziamento e la proliferazione degli osteoblasti. Il sistema è controregolato da numerosi fattori extracellulari, come le proteine solubili sFRP, che impediscono l'interazione tra Wnt e Fz, gli inibitori dei co-recettori, quali Sclerostina (3) e Dkk-1, e GSK3 β , una chinasi che degrada la β -Catenina.

Una volta differenziati, gli osteoblasti si trovano in prossimità delle superfici in via di espansione delle ossa e nello strato osteogenico del periostio e dell'endostio. In tali sedi sono disposti a formare uno strato epiteloide e, durante la fase di attiva sintesi della matrice ossea, appaiono come cellule voluminose, polarizzate verso il fronte di deposizione, dove secernono fibre collagene e proteine della matrice ossea (4). Gli osteoblasti esprimono alti livelli di Fosfatasi alcalina (ALP) e Osteocalcina (OCN) e le concentrazioni ematiche di queste proteine sono utilizzate come markers di formazione ossea. Inoltre secernono Collagene di tipo I (Coll1) e numerose altre proteine specializzate della matrice. Il materiale deposto è denominato osteoide e viene successivamente mineralizzato mediante cristalli di idrossiapatite.

Al termine della fase di deposizione della matrice, gli osteoblasti possono subire destini differenti: rimanere sulla superficie neoformata e divenire quiescenti (*lining cells*), in attesa di opportuni stimoli chimici che ne

inducano il processo differenziativo; subire morte programmata (apoptosi); rimanere intrappolati dalla matrice prodotta, all'interno delle cosiddette lacune ossee, diventando così cellule residenti nel tessuto osseo, gli osteociti (5).

Gli *osteociti* sono le cellule più abbondanti nel tessuto osseo che ha completato il suo sviluppo. Essi presentano prolungamenti citoplasmatici che fuoriescono dal corpo cellulare e decorrono all'interno di microgallerie interconnesse tra loro. Tale rete di comunicazione consente alla cellula di essere in contatto con più osteociti e con le cellule presenti sulla superficie ossea mediante giunzioni gap. Il sistema canalicolare consente il trasporto di sostanze nutritive necessarie alla cellula, nonché quello di proteine prodotte e secrete dagli osteociti in modo che possano raggiungere le cellule presenti sulla superficie ossea o il midollo osseo. Non è stato ancora del tutto chiarito quali siano i meccanismi che inducono l'evoluzione dell'osteoblasta in osteocita e se dipenda dall'espressione di geni specifici, ma, a differenza di quanto si credeva in passato, attualmente si pensa che si tratti di un processo attivo, poiché prevede diversi cambiamenti sia morfologici che funzionali. Gli osteociti infatti non rappresentano un semplice *alter ego* degli osteoblasti. Essi fungono da meccanosensori, capaci di coordinare la funzione degli osteoblasti e degli osteoclasti in risposta a stimoli meccanici (6), regolando così la deposizione e la degradazione del tessuto osseo. Importante è la regolazione negativa dell'osteoblastogenesi mediante la secrezione di Sclerostina, noto inibitore della via di segnale di Wnt (7). La funzione regolatoria degli osteociti è possibile grazie alla distribuzione ubiquitaria che essi hanno nell'intero volume osseo, nonché all'organizzazione dei canalicoli che permettono l'amplificazione dei segnali adattativi inviati in risposta a stimoli sia ormonali che meccanici.

Gli *osteoclasti* sono cellule specializzate nel rimuovere la matrice ossea mediante la produzione e la secrezione di enzimi che agiscono degradandola. Essi derivano dalla fusione di un numero variabile di precursori mononucleati reclutati dalla linea monocito-macrofagica del midollo osseo. È stato ben dimostrato che, affinché sia innescata l'osteoclastogenesi, sono necessari due fattori emapoietici: la citochina RANKL (Receptor Activator of Nuclear factor Kappa-B Ligand), prodotta dalle cellule midollari della linea stromale, dagli osteoblasti, dai linfociti T e dagli osteociti, e il fattore di crescita polipeptidico specifico per la linea macrofagica MCSF (Macrophage Colony-Stimulating Factor). I precursori degli osteoclasti presentano sulla superficie il recettore per RANKL, chiamato RANK, che subisce un'attivazione ligando-dipendente. RANKL coordina il differenziamento dei preosteoclasti, promuove l'attività di riassorbimento e prolunga la durata della vita delle cellule mature. MCSF invece induce la proliferazione e la sopravvivenza dei preosteoclasti, e dirige la diffusione, la motilità e l'organizzazione del citoscheletro nelle cellule mature (8). La formazione degli osteoclasti è regolata paracrinamente da OPG (Osteoprotegerin), una glicoproteina prodotta dagli osteoblasti che legandosi a RANKL non permette il legame di quest'ultimo a RANK (9).

Gli osteoclasti non sono cellule residenti nel tessuto osseo, bensì si formano solo quando la matrice ossea deve essere rimossa e, una volta finito il loro compito, migrano in un altro sito, dove è richiesta la loro azione, oppure vanno in apoptosi. Gli osteoclasti appaiono accolti in fossette scavate sulla superficie delle trabecole ossee, che si formano proprio per la loro stessa azione. Essi sono attivati da specifici segnali, che inducono innanzitutto un riarrangiamento del citoscheletro e la formazione di strette giunzioni tra la superficie ossea e la membrana basale. Infatti, quando attivi, appaiono come cellule polarizzate, con i nuclei disposti nel versante vascolare e il citoplasma attiguo alla matrice, organizzato in due zone distinte. La prima, localizzata centralmente, è definita *ruffled border* ed è caratterizzata da una serie di estroflessioni della membrana la cui funzione è aumentarne la superficie. La seconda zona forma una corona circolare periferica in stretto contatto con la matrice, chiamata zona chiara o sigillante, in cui sono presenti delle strutture specializzate di adesione cellulare puntiformi, i podosomi. Questi ultimi contengono, oltre a una serie di proteine citoscheletriche presenti nelle adesioni focali, tra cui actina, vincolina e talina, anche l'integrina $\alpha_v\beta_3$, responsabile del riconoscimento di diverse proteine della matrice ossea contenenti la sequenza aminoacidica RGD (Arg-Gly-Asp), quali l'osteopontina (OPN) e la sialoproteina ossea (BSP). La zona sigillante ha la duplice funzione di isolare il microambiente posto al di sotto dell'osteoclasta, in cui si svolgerà l'azione erosiva, e di fungere da struttura di trasmissione di segnali extracellulari che avviano il processo di riassorbimento della matrice. Quest'ultimo ha inizio con l'acidificazione dello spazio extracellulare delimitato dall'anello di podosomi; tale processo è mediato da pompe protoniche (ATPasi 6) situate nella membrana dell'orletto striato. Il pH intracellulare è mantenuto costante grazie ad uno scambiatore $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ presente nella porzione di membrana opposta alla superficie di riassorbimento. L'elettroneutralità è invece mantenuta da un canale per il cloro, CIC7, che trasporta ioni Cl^- nella lacuna di riassorbimento. Il pH acido che si crea nel microambiente (pH 4.5)

solubilizza i sali minerali, esponendo così la componente organica della matrice alla degradazione enzimatica. Questa avviene attraverso il rilascio di una proteasi lisosomiale (la Cathepsina K) e di un enzima litico osteoclasto specifico (la TRAP), la cui espressione è modulata da RANKL e MCSF. I prodotti della degradazione della matrice vengono endocitati dall'osteoclasta e, mediante un meccanismo di transitosi, esocitati dalla superficie opposta della cellula (10). L'inattivazione farmacologica o genetica di una di queste vie di sintesi induce difetti nella capacità riassorbitiva degli osteoclasti.

RIMODELLAMENTO OSSEO

Il rimodellamento osseo (fig. 1) dura diverse settimane ed è dovuto a gruppi di osteoclasti e osteoblasti disposti in strutture anatomiche temporanee conosciute come "unità multicellulari di base" (BMU). Queste ultime sono racchiuse da cellule che creano una struttura "a baldacchino" e definiscono così il compartimento di rimodellamento osseo (BRC). Funzionalmente è stato proposto che tale struttura a baldacchino serva per creare un microambiente unico all'interno del quale il riassorbimento da parte degli osteoclasti e la formazione ossea da parte degli osteoblasti siano accoppiati, in modo tale da garantire una variazione netta del volume osseo quanto minima possibile durante il rimodellamento fisiologico (11). In una BMU attiva gli osteoclasti si trovano sul fronte avanzante del riassorbimento osseo e sono seguiti dalle *reversal cells*, aventi fenotipo non ancora caratterizzato, che coprono la superficie ossea appena esposta e la preparano per la deposizione di tessuto osseo sostitutivo; gli osteoblasti occupano la porzione di coda della BMU, dapprima secernono matrice non mineralizzata e poi provvedono alla mineralizzazione. La disposizione spaziale e temporale delle cellule all'interno della BMU assicura il coordinamento delle diverse fasi sequenziali di questo processo, ossia l'attivazione, il riassorbimento, l'inversione, la formazione e il termine.

Fase di attivazione. La prima fase del rimodellamento osseo comporta il rilevamento di segnali di diverso tipo, come per esempio la stimolazione da parte di fattori che regolano questo processo oppure i danni strutturali indotti dalla sollecitazione meccanica sull'osso. La formazione di microlesioni (microcrack) nelle ossa è un normale processo fisiologico, dovuto al carico continuo cui le ossa sono sottoposte quotidianamente. Si tratta di un importante meccanismo atto a dissipare l'energia e, di conseguenza, a prevenire fratture profonde. Tali microlesioni però indeboliscono le ossa limitandone le proprietà meccaniche per cui, in condizioni fisiologiche normali, viene innescato un rimodellamento osseo mirato. In questa fase assume importanza rilevante la funzione regolatoria degli osteociti. Infatti, gli osteociti che si trovano nelle zone attigue alla microlesione esprimono alti livelli di RANKL e bassi livelli di OPG, favorendo così il reclutamento degli osteoclasti. Al contrario gli osteociti più lontani esprimono bassi livelli di RANKL e alti livelli di OPG. Si pensa che questo sia uno dei meccanismi più importanti per reclutamento degli osteoclasti solo nelle zone dove è necessario rimodellare il tessuto (12). Anche gli osteoblasti rispondono ai segnali generati dagli osteociti o a segnali di tipo endocrino di attivazione diretta del riassorbimento, producendo la chemochina MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1), fattore chemiotattico per i precursori degli osteoclasti che sono così reclutati al sito di rimodellamento. Inoltre essi esprimono le citochine necessarie per l'osteoclastogenesi, MCSF e RANKL, promuovendo la formazione degli osteoclasti e la loro attività.

Fase di riassorbimento. In risposta ai segnali di rimodellamento gli osteoblasti secernono delle metalloproteinasi della matrice (MMP), tra cui l'MMP-13, le quali degradano l'osteoido non mineralizzato che riveste la superficie ossea ed espone così i siti di adesione RGD dell'osso mineralizzato che sono necessari per facilitare il fissaggio degli osteoclasti, in modo che possano avviare il processo di degradazione enzimatica.

Fase di inversione. Dopo il riassorbimento da parte degli osteoclasti, le lacune di riassorbimento rimangono coperte dalla matrice di collagene demineralizzata appena digerita (13). Cellule mononucleate di origine non ancora definita rimuovono questi resti di collagene e preparano la superficie ossea per la successiva fase di formazione ossea. Inoltre sembra che esse ricevano o producano segnali di accoppiamento all'interno della BMU che coordinano questa fase di transizione tra il riassorbimento e la formazione ossea.

Fase di formazione. I segnali di accoppiamento che dirigono la formazione ossea inducono la proliferazione e il differenziamento di cellule staminali mesenchimali, precursori degli osteoblasti, ma i meccanismi che intervengono non sono del tutto chiari. In questa fase gli osteoblasti maturi secernono matrice non mineralizzata.

Fase di termine. Quando una pari quantità di osso riassorbito è stato sostituito, il ciclo di rimodellamento si conclude. I segnali che inducono tale arresto sono in gran parte sconosciuti, anche se sta emergendo un

ruolo fondamentale degli osteociti in tale regolazione.

Il ciclo completo di rimodellamento osseo in ogni microsito dura dai 3 ai 6 mesi, di cui 3 settimane sono necessarie per la degradazione e le restanti per la formazione di nuovo osso.

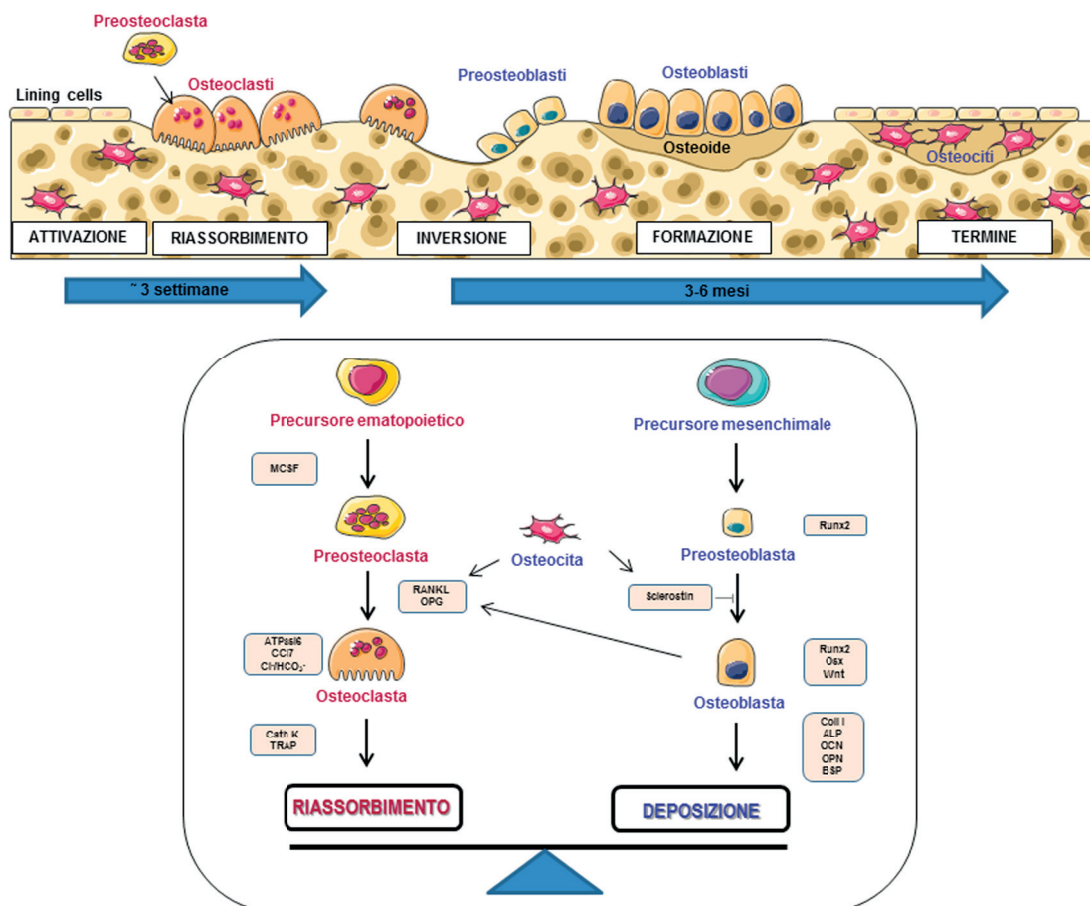


Fig. 1. Il rimodellamento osseo

BIBLIOGRAFIA

1. Karsenty G, Kronenberg HM, Settembre C. Genetic control of bone formation. *Annu Rev Cell Dev Bio.* 2009;25:629-648.
2. Bennett CN, Longo KA, Wright WS, et al. Regulation of osteoblastogenesis and bone mass by Wnt10b. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:3324-3329.
3. Hoepfner LH, Secreto FJ, Westendorf JJ. Wnt signaling as a therapeutic target for bone diseases. *Expert Opin Ther Targets.* 2009;13:485-496.
4. Mackie EJ. Osteoblasts: novel roles in orchestration of skeletal architecture. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35:1301-1305.
5. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2000;21:115-137.
6. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res.* 2011;26:229-238.
7. Kneissel M. The Promise of Sclerostin Inhibition for the Treatment of Osteoporosis. *IBMS BoneKEy.* 2009;6:259-264.
8. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003;423:337-342.
9. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, et al. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev.* 1999;20:345-357.
10. Bruzzaniti A, Baron R. Molecular regulation of osteoclast activity. *Rev Endocr Metab Disor.* 2006;7:123-139.
11. Andersen TL, Sondergaard TE, Skorzynska KE, et al. A physical mechanism for coupling bone resorption and formation in adult human bone. *Am J Pathol.* 2009;174:239-247.
12. N. Burr DB, Allen MR Ed. (2014). Basic and applied bone biology chap. 4, 82-83.
13. Everts V, Delaissè JM, Korper W, et al. The bone lining cell: its role in cleaning Howship's lacunae and initiating bone formation. *J. Bone Miner Res.* 2002;17:77-90

MANIFESTAZIONI SCHELETRICHE DELL'IPERCORTISOLISMO SUBCLINICO

Filomena Cetani

Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, U.O. Endocrinologia 2, Pisa

INTRODUZIONE

Si definisce ipercortisolismo subclinico (IS) una condizione di alterata secrezione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (IIS) e caratterizzata da un eccesso biochimico di cortisolo senza la presenza dei segni e sintomi classici dell'ipercortisolismo conclamato (1).

L'IS è generalmente causato da adenomi surrenalici cortisolo secernenti ma può anche essere causato da adenomi ipofisari ACTH secernenti. La diagnosi ed il trattamento sono diventati un argomento di crescente interesse nella comunità scientifica ed è tuttora oggetto di discussione (2,3). L'interesse per l'IS è dovuto alla sua elevata prevalenza. Si stima che l'IS possa essere presente in circa il 5-30% dei pazienti con masse surrenaliche rilevate incidentalmente durante esami di *imaging* eseguiti per malattie indipendenti (i cosiddetti incidentalomi surrenalici), le quali si identificano nel 4-7% della popolazione generale (1,4). Pertanto, l'IS è stato stimato possa essere presente in circa lo 0.2-2% della popolazione adulta (5). Probabilmente, data l'assenza di un quadro clinico caratteristico, l'IS è ancora una condizione sottostimata. Studi recenti hanno documentato un'aumentata prevalenza di IS nei pazienti diabetici, con ipertensione arteriosa e con osteoporosi (1, 6, 7). In quest'ultima categoria di pazienti l'IS è stato identificato nel 4.8 % dei pazienti con osteoporosi e in circa il 6-10% di quelli con osteoporosi fratturativa vertebrale (6, 7).

Il termine di IS è stato preferito a quello di "preclinico" o "sindrome di Cushing subclinica" poiché la progressione verso una forma di ipercortisolismo conclamato sembrerebbe molto rara. Tuttavia, sebbene l'IS non sia associato ai sintomi e/o segni dell'ipercortisolismo conclamato, alcune evidenze suggeriscono che questa condizione può portare nel lungo termine a conseguenze di eccesso di cortisolo (i.e. diabete mellito, ipertensione, obesità e osteoporosi) (8-14). Alcune evidenze suggeriscono che le fratture osteoporotiche possano essere il segno di presentazione di un IS oltremodo asintomatico (15). Uno studio condotto in 175 pazienti con incidentaloma surrenalico mono e bilaterale ha dimostrato una prevalenza di IS nel 23% e 26% dei pazienti con incidentaloma monolaterale e bilaterale, rispettivamente, con nessuna differenza statisticamente significativa. Inoltre, in questo studio è stata evidenziata la presenza di fratture vertebrali nel 53% dei pazienti con incidentaloma bilaterale (16).

Non c'è ancora un accordo tra gli autori sui criteri diagnostici di IS, e questo spiega la diversa prevalenza di IS nei pazienti con masse surrenaliche (1). La prevalenza di IS sembra aumentata nei pazienti con massa surrenalica bilaterale e in relazione con le dimensioni del tumore. Le alterazioni dell'asse IIS più frequentemente osservate sono riassunte nella Tabella 1. Molti autori considerano la diagnosi di IS in presenza di almeno due alterazioni dell'asse IIS.

Tabella 1. Anomalie dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene nell'ipercortisolismo subclinico.

Alterazioni del ritmo circadiano del cortisolo
Aumento della secrezione del cortisolo libero urinario
Incompleta soppressione del cortisolo dopo test di soppressione con desametasone con 1 o 3 mg o dopo test di Liddle a basse dosi (0.5mg di desametasone ogni 6 ore per 2 giorni)
Livelli di ACTH ridotti o soppressi*
Mancata responsività dell'ACTH allo stimolo con CRH*
Bassi livelli di DHE-S*

*In caso di ipercortisolismo subclinico causato da adenoma surrenalico cortisolo-secernente

MANIFESTAZIONI SCHELETRICHE DELL'ECESSO DI CORTISOLO

I glucocorticoidi influenzano il metabolismo osseo attraverso numerosi meccanismi in parte diretti sulle cellule ossee ed in parte indiretti mediati da interazioni locali e a livello sistemico con ormoni, fattori di crescita e citochine (Fig. 1). Negli ultimi anni è stata data importanza all'attività dell'enzima 11 β -idrossisteroido-deidrogenasi, enzima attivante la trasformazione del cortisone in cortisolo, nel determinare un aumento del rischio di frattura negli anziani in terapia steroidea cronica (1). Inoltre, alcuni polimorfismi del recettore dei glucocorticoidi (N363S e BclI) sembrano portare a una maggiore sensibilità all'azione del cortisolo sia esogeno che endogeno (17).

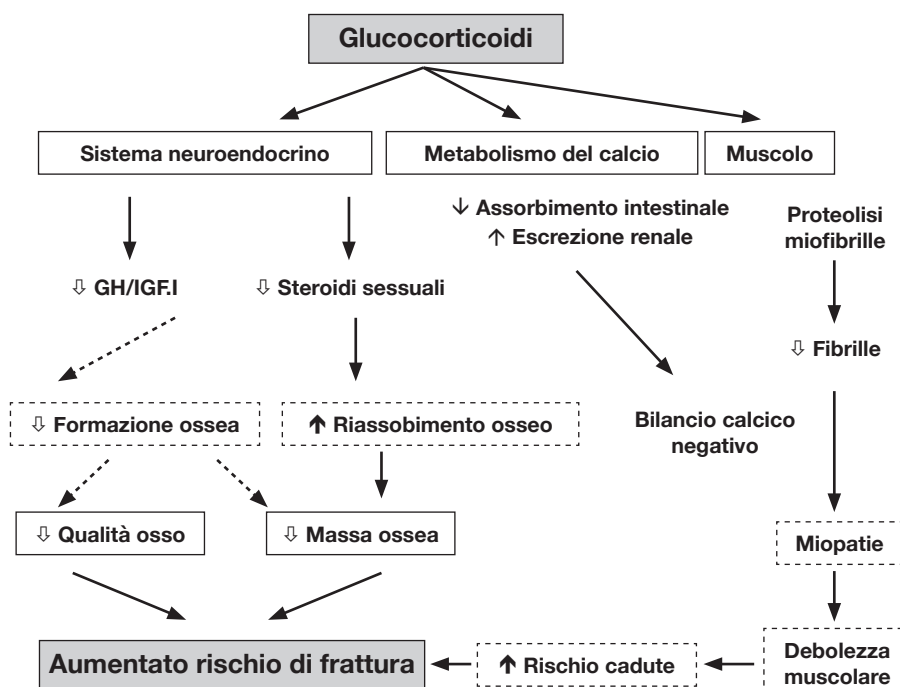


Fig. 1. Effetto dei glucocorticoidi sull'osso.

OSTEOPOROSI E RISCHIO DI FRATTURA

I dati della letteratura sul coinvolgimento scheletrico nei pazienti con IS sono discordanti e derivano principalmente da studi trasversali. Il primo lavoro di Torlontano et al. (18) condotto in un gruppo piccolo di donne con incidentaloma surrenalico evidenziava che le donne con IS avevano una densità minerale ossea (BMD) sia lombare che femorale più bassa rispetto a quella delle pazienti senza IS. Questi risultati erano confermati da successivi studi eseguiti sia in donne che in maschi (1). Al contrario, alcuni autori non hanno rilevato alcuna alterazione della BMD e altri ancora solo una riduzione della BMD a livello femorale ma non lombare (1). Tuttavia, lo studio longitudinale di Chiodini et al. documentava una maggiore perdita di massa ossea a livello lombare in 24 donne con IS. In considerazione del fatto che la BMD è considerata negli ultimi anni solo come uno tra i tanti determinanti del rischio di frattura vertebrale o di femore, sono stati condotti studi volti a valutare la prevalenza di fratture vertebrali nei pazienti con adenomi surrenalici con o senza evidenza di IS. I risultati di alcuni di questi studi indicano che nei pazienti con IS la prevalenza delle fratture vertebrali è indipendente dai valori di BMD e buona parte dei pazienti con IS e adenoma surrenalico presenta fratture a fronte di una BMD normale o solo lievemente ridotta. Questi dati suggeriscono che anche un eccesso lieve di cortisolo può determinare non solo una riduzione della massa ossea ma anche una riduzione della qualità dell'osso (definita come un deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo) come succede nelle forme conclamate (1). Sfortunatamente, la microarchitettura può essere valutata direttamente mediante microCT o con esame istomorfometrico su biopsia ossea, metodiche poco pratiche, invasive (biopsia ossea) e non sono largamente disponibili nella pratica clinica di routine. Questa ipotesi è stata confermata con la valutazione del "spinal deformity index" (SDI) - un parametro surrogato della qualità dell'osso che integra sia il numero che la severità delle fratture sommando il grado di deformità delle vertebre da T4 a L4 (1) - che è risultato aumentato nei pazienti

con IS ed è associato con l'attività di malattia e incidenza fratture vertebrali indipendentemente dalla BMD (1). Inoltre, è stato dimostrato che l'IS, indipendentemente dall'età e dalla massa ossea, predice il peggioramento dello SDI e l'aumentata prevalenza delle fratture (1). Questi dati sono stati confermati dai risultati ottenuti da uno studio longitudinale di 2 anni eseguito in 103 pazienti con incidentaloma surrenalico. I risultati di questo studio hanno dimostrato che nei pazienti con IS vi sono alla fine del follow-up un'incidenza di nuove fratture del 48% e un peggioramento dello SDI, indipendentemente dal sesso, dalla BMD e SDI iniziale (19).

Il "*trabecular bone score*" (TBS) è stato proposto recentemente come un indice per valutare la microarchitettura ossea. Il TBS è basato sull'uso di variogrammi sperimentali di immagini bidimensionali acquisiti durante la DXA lombare e può valutare in maniera routinaria la microarchitettura ossea e può essere utilizzato in aggiunta alla BMD per sotto categorizzare i pazienti a seconda il loro rischio di frattura. I pazienti con bassa BMD e basso TBS presenteranno verosimilmente più fratture rispetto ai pazienti con bassa BMD ma alto TBS. Il TBS è stato dimostrato di essere fortemente correlato con la microarchitettura ossea, indipendentemente dalla BMD e molti studi hanno documentato il valore aggiunto del TBS nella BMD per la valutazione del rischio di frattura nelle donne in post-menopausa. Il TBS è stato recentemente valutato anche in 102 pazienti con IS (20). I risultati di questo studio hanno dimostrato che i pazienti con IS avevano una BMD della colonna e del femore totale, e del TBS significativamente più bassi rispetto a quelli dei pazienti senza IS e dei controlli. La presenza di fratture era associata con basso TBS da solo e con il cluster TBS basso e basso BMD della colonna lombare dopo aggiustamento per età, indice di massa corporea e sesso. Un basso TBS associato a una bassa BMD mostrava una buona specificità (79%) per predire le fratture, mentre un TBS normale associato a una normale BMD aveva un'elevata specificità (88.1%) per escludere le fratture. Inoltre, il TBS prediceva la comparsa di nuove fratture in 40 pazienti seguiti per 2 anni indipendentemente dalla BMD lombare, BMI ed età. Pertanto, i risultati di questo studio suggeriscono che il TBS è utile per identificare pazienti ad aumentato rischio di frattura. Un apparente limite di questo studio è la natura trasversale e quindi si potrebbe trattare di una semplice associazione piuttosto che di causa-effetto. Tuttavia, questo limite può essere superato dai risultati ottenuti dai pazienti che hanno proseguito lo studio longitudinale che conferma il ruolo del TBS nel predire le fratture vertebrali nei pazienti con IS. Inoltre, sebbene non vi siano studi di intervento sull'effetto sul tessuto osseo dopo guarigione dell'IP, l'idea che l'IS eserciti un effetto negativo sull'osso è rinforzato dai dati della letteratura che mostrano come nei pazienti con osteoporosi è aumentata la prevalenza di IS e dal fatto che i pazienti con IS hanno un aumentato tasso di perdita ossea.

Gli studi pubblicati in letteratura concordano nel riportare una riduzione significativa nei marcatori di neoformazione ossea e discordano sull'andamento dei marcatori di riassorbimento osseo (1).

TERAPIA

La gestione clinica dei pazienti con IS è ancora in fase di discussione. Sia il trattamento chirurgico che l'osservazione nel tempo rappresentano opzioni valide. La terapia chirurgica nei pazienti con incidentaloma surrenalico e IS si è dimostrata efficace nel migliorare complicanze croniche quali ipertensione arteriosa, diabete mellito e riduzione del peso. Uno studio multicentrico recente ha evidenziato come nei pazienti con incidentaloma surrenalico con IS è presente un'aumentata prevalenza di accidenti cerebrovascolari (20). A oggi non ci sono studi che abbiano valutato l'effetto della terapia chirurgica sulla massa ossea e sul rischio di frattura. Pertanto, in mancanza di questi dati è opportuno nei pazienti con incidentaloma surrenalico e IS valutare la massa ossea tramite DXA lombare e femorale, valutazione del TBS e radiografia dorso-lombare per studio morfometrico. Qualora nei casi di IS si osservasse nel tempo un eventuale peggioramento della massa ossea o comparsa di fratture vertebrali la terapia chirurgica diventa la terapia di scelta.

CONCLUSIONI

L'IS sembra essere associato ad alcune complicanze croniche dell'ipercortisolismo conclamato tra le quali una riduzione della massa ossea e alterazioni della qualità dell'osso che rappresentano i determinanti dell'aumentato rischio di frattura che sembra essere presente nei pazienti con IS. Al momento attuale non sono disponibili molti dati sulla storia naturale di questa condizione. La guarigione sembra migliorare queste complicazioni. Tuttavia, non abbiamo studi randomizzati e controllati che possano confermare questa ipotesi e stabilire l'approccio diagnostico migliore per identificare i pazienti con incidentaloma surrenalico che potrebbero beneficiare della terapia chirurgica.

BIBLIOGRAFIA

1. Chiodini I. Diagnosis and Treatment of Subclinical Hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1223-1236.
2. Nawar R, Aron D. Adrenal incidentalomas – a continuing management dilemma. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:585-598.
3. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). *Ann Intern Med.* 2003;138:424-429.
4. Peacey SR, Guo CY, Robinson AM, et al. Glucocorticoid replacement therapy: are patients over treated and does it matter? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;46:255-261.
5. Reincke M. Subclinical Cushing’s syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:47-56.
6. Chiodini I, Mascia ML, Muscarella S, et al. Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2007;147:541-548.
7. Lasco A, Catalano A, Pilato A, et al. Subclinical hypercortisol-assessment of bone fragility: experience of single osteoporosis center in Sicily. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18:352-58.
8. Terzolo M, Pia A, Ali A, et al. Adrenal incidentaloma: a new cause of the metabolic syndrome? *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:998-1003.
9. Garrapa GG, Pantanetti P, Arnaldi G, et al. Body composition and metabolic features in women with adrenal incidentaloma or Cushing’s syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5301-5306.
10. Tauchmanová L, Rossi R, Biondi B, et al. Patients with subclinical Cushing’s syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:4872-4878.
11. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al. Subclinical Cushing’s syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:1440-48.
12. Chiodini I, Guglielmi G, Battista C, et al. Spinal volumetric bone mineral density and vertebral fractures in female patients with adrenal incidentalomas: the effects of subclinical hypercortisolism and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2237-2241.
13. Chiodini I, Viti R, Coletti F, et al. Eugonadal male patients with adrenal incidentalomas and subclinical hypercortisolism have increased rate of vertebral fractures. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;70:208-213.
14. Chiodini I, Morelli V, Masserini B, et al. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3207-3214.
15. Khanine V, Fournier JJ, Requeda E, et al. Osteoporotic fractures at presentation of Cushing’s disease: two case reports and a literature review. *Joint Bone Spine.* 2000;67: 341-345.
16. Morelli V, Palmieri S, Salcuni AS, et al. Bilateral and unilateral adrenal incidentalomas: biochemical and clinical characteristics. *Eur J Endocrinol.* 2013;168:235-41.
17. Morelli V, Donadio F, Eller-Vainicher C, et al. Role of glucocorticoid receptor polymorphism in adrenal incidentalomas. *Eur J Clin Invest.* 2010;40:803-811.
18. Chiodini I, Torlontano M, Carnevale V, et al. Bone loss rate in adrenal incidentalomas: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:5337-5341.
19. Morelli V, Eller-Vainicher C, Salcuni AS, et al. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: a multicenter longitudinal study. *J Bone Miner Res.* 2011;26:1816-1821.
20. Eller-Vainicher C, Morelli V, Ulivieri FM, et al. Bone quality, as measured by trabecular bone score in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism. *J Bone Miner Res.* 2012;27:2223-2230.
21. Morelli V, Reimondo G, Giordano R, et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:827-834.

ATTUALI ACQUISIZIONI E PROSPETTIVE FUTURE IN TEMA DI: FRAGILITÀ OSSEA E FRATTURE NELLA MALATTIA DI PARKINSON

Carlotta Castiglioni, Marco Di Monaco

Centro Specializzato in Malattie Metaboliche dell'Osso, Presidio Sanitario San Camillo,
Fondazione Opera San Camillo, Torino

Piero Bottino

Servizio di Riabilitazione della persona con malattia di Parkinson, Presidio Sanitario San Camillo,
Fondazione Opera San Camillo, Torino

1. FRATTURE NELLE PERSONE CON MALATTIA DI PARKINSON: QUALI SONO LE DIMENSIONI DEL PROBLEMA?

La malattia di Parkinson aumenta il rischio di frattura, probabilmente di 2-3 volte

Diverse malattie neurologiche croniche sono state implicate nella genesi di un aumentato rischio di fratture da fragilità (1,2). Per la malattia di Parkinson una recentissima metanalisi ha analizzato sei studi prospettici con un campione complessivo di oltre 69.000 soggetti ed un follow-up compreso tra 3 e 13 anni, mostrando un rischio relativo di frattura pari a 2.66 (IC 95% 2.10, 3.36) rispetto ai controlli (3). L'incremento di rischio riguardava sia donne sia uomini ed era indipendente da numerosi fattori confondenti (3). Nello studio GLOW (Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women), uno degli studi prospettici inclusi nella metanalisi, condotto in dieci diverse nazioni di tre continenti, la malattia di Parkinson era in assoluto la comorbidità più fortemente associata con il rischio di frattura (4). In particolare per le fratture di femore diversi autori suggeriscono che nella malattia di Parkinson il rischio sia ancora più marcato (rischio relativo compreso tra 2.2 e 4.6) (5-8), anche se un recente survey di popolazione rileva un rischio relativo pari a 1.79 (C 95% 1.66, 1.94) nelle donne e 2.61 (IC 95% 2.28, 2.98) negli uomini (9).

I dati di incremento del rischio di frattura assumono grande rilievo se si tiene conto della prevalenza attuale della malattia di Parkinson e delle previsioni sul trend dei prossimi anni, da correlare all'invecchiamento della popolazione. Oggi si stima una prevalenza dello 0.3% circa della popolazione generale nelle nazioni industrializzate, che diviene dell'1% se si considerano le persone con più di 60 anni di età e che supera il 3% nelle persone di 80 anni (10). Il trend previsto è di crescita, con incremento mondiale del 100% circa entro il 2030 (11). Nonostante l'incremento sia atteso soprattutto nelle nazioni emergenti, anche in Europa e in particolare in Italia, si stima che il numero di persone affette dalla malattia crescerà del 35-40% entro il 2030 (11).

Se nella popolazione generale le fratture da fragilità comportano aumenti di mortalità, riduzione di attività, restrizione di partecipazione e di qualità di vita (1,12,13) è fonte di particolare preoccupazione la loro insorgenza in soggetti con malattia di Parkinson, nei quali le conseguenze della frattura potrebbero sommarsi sfavorevolmente con quelle proprie della malattia neurologica. In effetti, soprattutto per le fratture di femore, esistono diverse segnalazioni di svantaggio prognostico associato alla presenza di malattia di Parkinson: prolungati tempi di degenza, maggiore incidenza di complicanze, peggiore recupero di autonomia nelle attività quotidiane, aumentato rischio di ricovero definitivo in istituto e di morte (14-19).

Nonostante tutte queste considerazioni, la valutazione del rischio di frattura e l'adozione di provvedimenti atti a ridurlo sono ancora sporadici nei pazienti affetti da malattia di Parkinson e non sono entrati non solo nella pratica clinica routinaria (20,21), ma neppure in molte delle più autorevoli raccomandazioni relative al management della malattia (22,23). Non stupisce quindi che gli stessi pazienti non siano consapevoli del proprio rischio di frattura, stimandolo "inferiore al rischio medio", quando è al contrario significativamente aumentato (24).

2. A COSA È DOVUTO L'AUMENTO DEL RISCHIO DI FRATTURA NELLE PERSONE CON MALATTIA DI PARKINSON?

Nella malattia di Parkinson è presente una significativa riduzione della densità minerale ossea oltre che un aumento del rischio di caduta

Come per la popolazione generale i fattori che aumentano il rischio di frattura nelle persone con malattia di Parkinson sono riconducibili a due categorie: quelli che riducono la resistenza dell'osso a fronte di traumi anche a bassa energia e quelli che aumentano la probabilità di subire traumi da caduta.

Per quanto riguarda la resistenza delle ossa, la valutazione con tecnica dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) della densità minerale ossea (DMO) mostra una significativa riduzione associata alla malattia di Parkinson. Una metanalisi (25) relativa a 11 studi ed oltre 9000 soggetti ha osservato una differenza media standardizzata di DMO al collo femorale tra pazienti con malattia di Parkinson e controlli pari a -0.85 (IC 95% -1.41, -0.30). Differenze significative erano rilevate anche a livello di femore totale (-0.33; IC95% -0.53, -0.13) e rachide lombare (-0.67; IC95% -1.01, -0.33). La prevalenza di osteoporosi definita con criterio densitometrico secondo i parametri OMS (T-score femorale o lombare ≤ -2.5) era coerentemente maggiore in presenza di malattia di Parkinson (OR 1.18; IC 95% 1.09, 1.27). Lo stesso risultato, con un odds ratio maggiore (OR 2.61; IC 95% 1.69, 4.03) emerge da un'altra recentissima metanalisi (26). Meno studiato il turnover osseo, con riscontro comunque di elevazione di marcatori sia di neoformazione sia di riassorbimento (27). L'importanza clinica della ridotta DMO nella genesi delle fratture è supportata dai risultati dell'esame DXA nei pazienti con frattura di femore: la DMO ridotta riveste un ruolo di rilievo sia nel favorire le fratture (28), sia nel determinare la sede di frattura, intra o extra-capsulare (29).

I fattori implicati specificamente nella patogenesi dell'osteoporosi nelle persone con malattia di Parkinson sono numerosi (30). Includono la ridotta mobilità (31), il deficit di vitamina D (32), la ridotta forza muscolare (33,34), il basso peso corporeo (5,35,36) e l'iperomocisteinemia (37), fattori che a loro volta sono strettamente interconnessi e agiscono in modo sinergico (30). Per l'eccesso di omocisteina è probabile un effetto sfavorevole oltre che sulla massa (38) anche sulla qualità dell'osso, vista la sua capacità di legare il collagene interferendo con la formazione dei cross-links (39). L'iperomocisteinemia ha suscitato particolare interesse perché correlata non solo al deficit (correggibile facilmente) di vitamina B12 e acido folico, ma anche alla terapia con L-DOPA (40). Un piccolo RCT (N=41) della durata di un anno ha effettivamente mostrato che la supplementazione con folato (5mg die) e vitamina B12 (1.5mg die) migliorava la DMO in pazienti trattati con L-DOPA (41).

Per quanto riguarda il rischio di caduta, nella popolazione generale non ricoverata in istituto si stima che un ultrasessantacinquenne su tre cada almeno una volta l'anno, quota che sale ad uno su due nelle persone con più di 80 anni (42). Nei soggetti con malattia di Parkinson l'incidenza aumenta: il 46% (IC 95% 38%, 54%) dei pazienti sperimenta una caduta in soli tre mesi di osservazione prospettica (43), con incidenza annuale dell'ordine del 70% (44). Le particolari modalità di caduta (all'indietro o di lato con ridotte reazioni di difesa) sono state implicate nella possibile maggiore probabilità per singola caduta di incorrere in una frattura femorale (5-8).

Contribuiscono all'aumento del rischio di caduta l'età avanzata, la durata della malattia e la sua severità, la presenza di sintomi clinici (bradicinesia, rigidità, instabilità posturale), i deficit cognitivi, i sintomi disautonomici quali l'ipotensione ortostatica e l'urgenza minzionale (43,45,46). Anche la terapia con L-DOPA è stata implicata nell'aumento del rischio di caduta. La L-DOPA migliora alcuni aspetti motori della malattia, in particolare la rigidità, ma non agisce sulla stabilità: i pazienti sarebbero in grado di muoversi meglio, ma a prezzo di un maggior rischio di caduta. Inoltre tra gli effetti collaterali della L-DOPA ci sono l'ipotensione ortostatica, le allucinazioni visive e la sonnolenza diurna, tutti fattori facilitanti le cadute (47,48).

3. COME CONDURRE LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI FRATTURA NELLE PERSONE CON MALATTIA DI PARKINSON?

Nessuno degli algoritmi disponibili per la stima del rischio di frattura tiene conto in modo soddisfacente della presenza della malattia di Parkinson insieme agli altri principali fdr

Nessuno degli algoritmi più diffusi per il calcolo del rischio di frattura a dieci anni sembra adeguato per una valutazione specifica dei pazienti affetti da malattia di Parkinson che tenga conto sia delle alterazioni quantitative e qualitative dell'osso, sia dell'incremento del rischio di caduta e del rischio di frattura a seguito di caduta.

In particolare i due algoritmi più utilizzati in Italia (FRAX e DeFRA) non considerano la diagnosi della malattia di Parkinson. Entrambi stimano il rischio di frattura valutando età, sesso, peso, altezza, precedenti fratture (da trauma non efficiente), familiarità per fratture, abitudine al fumo, terapia steroidea, presenza di artrite reumatoide (o per il DeFRA di altre malattie reumatologiche), abitudine all'alcool, densità minerale ossea (se nota). La presenza di altre malattie causa di osteoporosi secondaria viene considerata solo in caso di indisponibilità del dato densitometrico (se disponibile la densità minerale ossea la presenza o meno di malattia causa di osteoporosi secondaria non entra nella determinazione del rischio di frattura). In pratica FRAX e DeFRA tengono conto per le malattie causa di osteoporosi secondaria solo della quota di rischio espressa dalle variazioni di densità minerale ossea indotte dalla malattia, ed in caso di indisponibilità della DMO equiparano la malattia di Parkinson ad ogni altra malattia non reumatologica causa di osteoporosi secondaria. Non riflettono né alterazioni di qualità dell'osso, né incrementi del rischio di caduta (o di frattura in caso di caduta per una diversa dinamica del trauma). A conferma di questi limiti, l'analisi dei risultati dello studio GLOW ha mostrato che il rischio di frattura nei pazienti con malattia di Parkinson permane elevato anche dopo correzione per i fattori inclusi nel FRAX (4), persistendo un hazard ratio di 1.9 (IC 95% 1.3, 2.8).

Il Qfracture (49) algoritmo sviluppato nel Regno Unito include un'articolata valutazione di fattori di rischio clinici. Sono presenti la storia di cadute e numerose comorbidità, tra le quali dal 2012 sono considerate l'epilessia e l'uso di farmaci anticonvulsivanti, la demenza e la malattia di Parkinson (50). L'algoritmo utilizza un fattoriale pari a circa 1,6 per il calcolo del rischio delle quattro principali fratture da fragilità e di circa 2 per le fratture di femore. Il Qfracture però non considera la densità minerale ossea dei pazienti e valuta separatamente il rischio indotto da cadute (con una variabile dicotomica che prevede solo la storia positiva o negativa per cadute senza un preciso arco temporale di riferimento). La storia positiva per cadute non modifica il fattoriale di rischio di frattura attribuito alla malattia di Parkinson.

Il numero di cadute occorse nell'ultimo anno è invece il parametro incluso nell'algoritmo australiano del Garvan institute (51,52). In questo caso l'impatto sul rischio di frattura della malattia di Parkinson non è considerato, ma la presenza di cadute (eventualmente legate alla malattia di Parkinson) è enfatizzata con un fattoriale di 1.4 circa per ogni caduta (sino ad un massimo di 3 cadute) per le fratture femorali. Il fattoriale legato alle cadute moltiplica il rischio stimato che tiene conto della DMO (se disponibile).

4. IL TRATTAMENTO CON FARMACI PER L'OSTEOPOROSI È EFFICACE NELLE PERSONE CON MALATTIA DI PARKINSON?

Le prove di efficacia per la prevenzione delle fratture sono insufficienti. Tre piccoli RCT condotti dallo stesso gruppo suggeriscono che i bisfosfonati orali possano essere efficaci

Gli studi che hanno valutato l'efficacia di bisfosfonati specificamente in pazienti con malattia di Parkinson sono pochi (tre in tutto), sono stati effettuati tutti e tre dallo stesso gruppo di ricercatori e hanno il limite evidente di una ridotta numerosità campionaria con bassa potenza statistica (53-55). Il disegno dello studio è lo stesso nei tre casi: si tratta di RCT in cui il gruppo di controllo era trattato con placebo ed entrambi i gruppi ricevevano una supplementazione con ergocalciferolo (1000 UI die). I risultati sono sorprendentemente brillanti considerando che l'endpoint era l'incidenza di nuove fratture di femore a due anni di follow-up: nonostante numeri di eventi molto modesti, gli autori descrivono sostanziali riduzioni del rischio di frattura in tutti e tre gli studi (significative in due RCT su tre). Nel primo (53) veniva impiegato alendronato alla dose di 5 mg die, il campione comprendeva 288 donne (144 nel gruppo di trattamento e 144 controlli), 260 delle quali erano valutate al termine del follow-up. Si verificavano 4 fratture di femore nel gruppo di intervento e 14 nei controlli con un rischio relativo pari a 0.29 (IC 95% 0.10, 0.85). Nel secondo studio (54) veniva impiegato risedronato alla dose di 2.5mg die, il campione comprendeva 242 uomini (121 per gruppo), 223 dei quali erano valutati al termine del follow-up. Si verificavano 3 fratture di femore nel gruppo di intervento e 9 nei controlli con un rischio relativo di 0.33 (IC 95% 0.09, 1.20). Nel terzo studio (55) veniva impiegato risedronato alla dose di 17,5mg a settimana, il campione comprendeva 272 donne (136 per gruppo), 250 delle quali erano valutate

al termine del follow-up. Si verificavano 3 fratture di femore nel gruppo di intervento e 15 nei controlli con un rischio relativo pari a 0.20 (IC 95% 0.06, 0.66).

Sempre lo stesso gruppo di ricercatori ha evidenziato con disegni di studio e numerosità campionaria simili, l'efficacia di risedronato anche nella prevenzione di fratture femorali in altri gruppi di pazienti con malattie neurologiche croniche: esiti di stroke e malattia di Alzheimer, efficacia confermata dalla metanalisi di questi studi condotta ancora dagli stessi autori (56). Ancora e solo lo stesso gruppo ha evidenziato la riduzione significativa di incidenza di fratture non vertebrali (quasi tutte femorali) anche con la somministrazione di vitamina K o di alfacalcidolo e di fratture femorali con la semplice esposizione alla luce solare. Per la vitamina K (57) il disegno dello studio differiva dai precedenti solo perché al gruppo di controllo non veniva somministrato un placebo. Il gruppo di trattamento riceveva vitamina K₂ (45mg al giorno). Nonostante una numerosità campionaria ancora più ridotta (60 pazienti per gruppo; 110 analizzati al termine del follow-up) e una durata di osservazione più breve (soli 12 mesi), gli autori rilevavano una significativa differenza tra i pazienti trattati e i controlli per il numero di fratture incidenti (una frattura contro 10; OR 11.5; $p=0.0082$). Per l'alfacalcidolo (58) i pazienti erano 86 (80 dei quali valutati al termine del follow-up), la durata dell'osservazione era di 18 mesi, il gruppo di controllo assumeva un placebo. Le fratture erano 8 tra i controlli e solo una nel gruppo di intervento (OR 9.8; $p=0.0028$). Per l'esposizione alla luce solare (3231min/anno) (59) il campione comprendeva 324 pazienti (162 per gruppo), 310 dei quali venivano valutati al termine del follow-up di due anni. Si verificavano 3 fratture di femore nel gruppo trattato e 11 nei controlli (OR 2.4; $p=0.03$).

In sintesi, un unico gruppo di ricerca giapponese ha mostrato l'efficacia antifratturativa di alendronato, risedronato ed anche di alfacalcidolo, vitamina K ed esposizione a luce solare in RCT condotti in soggetti con malattia di Parkinson. I risultati vanno considerati con grande cautela tenendo conto della straordinaria efficacia documentata dagli stessi autori, invariabilmente, per interventi disparati, in studi di piccole dimensioni e con follow-up relativamente breve.

Per quel che riguarda la vitamina D viene segnalata da altri autori la possibilità che migliori i sintomi neurologici: un singolo RCT condotto in 114 pazienti, dei quali il gruppo di trattamento riceveva 1200 UI/die di colecalciferolo ed i controlli ricevevano un placebo, ha evidenziato l'effetto di riduzione della progressione di malattia valutato con parametri clinici ad un anno di follow-up (60). Lo studio poggia su un robusto razionale costituito da evidenze epidemiologiche e sperimentali a supporto dell'ipotesi che la carenza di vitamina D giochi un ruolo sia nella genesi sia nella progressione della malattia di Parkinson (60).

Gli altri farmaci utilizzati nella terapia dell'osteoporosi (denosumab, teriparatide, ormone paratiroideo, stronzio ranelato, SERM e zoledronato o altri bisfosfonati iniettabili) non risultano valutati in studi clinici specificamente condotti in pazienti con malattia di Parkinson.

Per quanto riguarda l'aderenza alla terapia anti-osteoporosi nella pratica clinica, un dato preoccupante è stato segnalato di recente da un grande studio osservazionale di coorte danese che ha coinvolto oltre 100.000 pazienti: la concomitante malattia di Parkinson era associata ad un'aderenza significativamente peggiore al trattamento con farmaci anti-osteoporosi, in particolare alla precoce interruzione della terapia (61).

5. SI PUÒ ATTUARE UN'EFFICACE PREVENZIONE DELLE CADUTE NELLE PERSONE CON MALATTIA DI PARKINSON?

L'approccio consigliato è multidisciplinare e personalizzato. Tra i diversi singoli interventi, i risultati migliori si sono ottenuti con esercizi per l'equilibrio

La genesi multifattoriale delle cadute nella malattia di Parkinson giustifica la difficoltà ad evidenziare risultati favorevoli da singoli interventi. Per l'esercizio fisico, in particolare, una Cochrane review del 2013 non mostra riduzioni significative del rischio di caduta (62), pur in presenza di miglioramenti della mobilità. A risultati simili giungeva una metanalisi del 2011 (63). Alcune segnalazioni recenti però suggeriscono che esercizi mirati al miglioramento dell'equilibrio possono avere effetti favorevoli (64). In particolare un RCT della durata di 24 settimane condotto in 195 pazienti ha mostrato la significativa riduzione del numero di cadute nei soggetti che praticavano il Tai Chi (sedute di un'ora due volte a settimana) rispetto ai controlli che praticavano stretching (65). Su un totale di 381 cadute osservate, la riduzione di incidenza nel gruppo di trattamento era

pari al 69% (IC 95% 37%, 86%). Una riduzione significativa del numero di cadute si osservava anche nei tre mesi successivi alla fine dell'intervento. Un altro RCT della durata di 7 settimane condotto in 64 pazienti ha mostrato la significativa riduzione delle cadute nei soggetti trattati con esercizi specifici per l'equilibrio (3 sedute a settimana della durata di 50 minuti ciascuna) rispetto ai controlli trattati con esercizi generici. Il beneficio veniva mantenuto un mese dopo la fine dell'intervento (66).

Al di là dei singoli interventi, considerata la genesi multifattoriale delle cadute, l'approccio consigliato da esperti per la loro prevenzione è ad oggi individualizzato: l'analisi dei fattori di rischio effettivamente presenti nel singolo paziente deve condurre ad interventi mirati alla loro specifica correzione da parte di una équipe multidisciplinare (67).

6. QUALI PROSPETTIVE FUTURE?

Maggiore consapevolezza del rischio di frattura e sua stima adeguata, ricorso a farmaci per l'osteoporosi e alle strategie di prevenzione delle cadute, nuove potenzialità della correzione del deficit di vitamina D

A fronte di chiare documentazioni del rischio elevato di frattura, delle conseguenze devastanti delle fratture sulle persone con malattia di Parkinson e della scarsa consapevolezza del problema sia tra i medici, sia tra i pazienti, la priorità è l'inclusione della prevenzione delle fratture tra gli obiettivi della gestione clinica della malattia. È necessario a questo fine il coinvolgimento sia dei medici specialisti che si occupano della malattia di Parkinson, sia dei medici di Medicina Generale, sia dei pazienti e delle loro associazioni.

La stima del rischio di frattura nel singolo soggetto può essere migliorata con la definizione di algoritmi per il calcolo del rischio a dieci anni che tengano conto specificamente della presenza di malattia di Parkinson. In particolare questa opzione si impone dopo la pubblicazione dello studio GLOW che mostra come la malattia determini un rischio più elevato di quello calcolabile con l'algoritmo FRAX (4). Fino alla definizione di un algoritmo specifico, il clinico dovrà tenere conto in modo empirico della peculiarità della malattia di Parkinson nella genesi del rischio di frattura. Probabilmente una stima indicativa si può ottenere moltiplicando il rischio calcolato con FRAX o DeFRA per un fattoriale compreso tra 1.5 e 2.

L'efficacia di farmaci per l'osteoporosi nella prevenzione delle fratture è scarsamente dimostrata in modo specifico nelle persone con malattia di Parkinson. Considerate però le numerosità campionarie necessarie per raggiungere un'adeguata potenza statistica in trial che abbiano le fratture come endpoint primario appare ragionevole estendere alle persone con malattia di Parkinson le conoscenze acquisite nell'universo dei soggetti con fragilità ossea da osteoporosi primitiva. Del resto non è sostenibile l'effettuazione di trial specifici per la prevenzione delle fratture in ciascuna delle malattie causa di osteoporosi secondaria. Nella pratica clinica, oltre ai bisfosfonati orali per i quali esiste qualche prova diretta di efficacia, i farmaci iniettabili (bisfosfonati per uso endovenoso, denosumab, teripartide) possono svolgere un ruolo importante anche in presenza di disfagia e in fase avanzata di malattia.

La prevenzione delle cadute si deve condurre sistematicamente nelle persone con malattia di Parkinson. Oggi le raccomandazioni di prevenzione sono largamente empiriche e si fondano sulla valutazione degli specifici fattori di rischio effettivamente presenti nel singolo soggetto seguita da interventi mirati. Si attendono nuovi studi controllati come quelli già disponibili sugli esercizi per l'equilibrio, per ottimizzare gradualmente l'efficacia degli interventi.

Per la vitamina D, la dimostrazione di una carenza particolarmente grave nelle persone con malattia di Parkinson, unita all'ottimo profilo di tollerabilità e al basso costo, impone da subito una adeguata correzione del deficit in tutti i soggetti, utilizzando come riferimento le linee guida sviluppate per la popolazione generale (68). Tra i tanti potenziali benefici extrascheletrici ipotizzati per la correzione del deficit di vitamina D si colloca con grande interesse il possibile effetto sul decorso e sulla stessa insorgenza della malattia di Parkinson. Per la conferma di questi ultimi effetti occorre però attendere RCT ad hoc.

BIBLIOGRAFIA

1. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24:23-57.
2. Dobson R, Yarnall A, Noyce AJ, et al. Bone health in chronic neurological diseases: a focus on multiple sclerosis and parkinsonians syndromes. *Pract Neurol.* 2013;13:70-79.
3. Tan L, Wang Y, Zhou L, et al. Parkinson's disease and risk of fracture: A meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2014;9:e94379. doi: 10.1371/journal.pone.0094379.
4. Dennison EM, Compston JE, Flahive J, et al. Effect of co-morbidities on fracture risk: findings from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Bone.* 2012;50:1288-1293.
5. Schneider JL, Fink HA, Ewing SK, et al. The association of Parkinson's disease with bone mineral density and fracture in older women. *Osteoporos Int.* 2008;19:1093-1097.
6. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with parkinsonism and anti-Parkinson drugs. *Calcif Tissue Int.* 2007;81:153-161.
7. Bhattacharya RK, Dubinsky RM, Lai SM, et al. Is there an increased risk of hip fracture in Parkinson's disease? A nationwide inpatient sample. *Mov Disord.* 2012;27:1440-1443.
8. Chen YY, Cheng PY, Wu SL, et al. Parkinson's disease and risk of hip fracture: an 8-year follow-up study in Taiwan. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18:506-509.
9. Benzinger P, Rapp K, Maetzler W, et al. Risk for femoral fractures in Parkinson's disease patients with and without severe functional impairment. *PLoS One.* 2014;9:e97073. doi: 10.1371/journal.pone.0097073.
10. De Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006;5:525-535.
11. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology.* 2007;68:384-386.
12. Adami S, Bertoldo F, Brandi ML, et al. Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. Consultabili sul sito www.SIOMMMS.it.
13. Di Monaco M. Rehabilitation after hip fracture in older people. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2011;47:253-255.
14. Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, et al. Functional recovery and length of stay after hip fracture in patients with neurologic impairment. *Am J Phys Med Rehabil.* 2003;82:143-148.
15. Zuckerman LM. Parkinson's disease and the orthopaedic patient. *J Am Acad Orthop Surg.* 2009;17:48-55.
16. Luk JK, Chan CF. Rehabilitation outcomes of older patients at 6 months follow-up after discharged from a geriatric day hospital (GDH). *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;52:327-330.
17. Idjadi JA, Aharonoff GB, Su H, et al. Hip fracture outcomes in patients with Parkinson's disease. *Am J Orthop.* 2005;34:341-346.
18. Clubb VJ, Clubb SE, Buckley S. Parkinson's disease patients who fracture their neck of femur: a review of outcome data. *Injury.* 2006;37:929-934.
19. Harris-Hayes M, Willis AW, Klein SE, et al. Relative mortality in U.S. Medicare beneficiaries with Parkinson disease and hip and pelvic fractures. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96:e27. doi: 10.2106/JBJS.L.01317.
20. Eng ML, Lyons KE, Pahwa R. Prevalence of bone mineral density screening in Parkinson's disease clinic outpatients. *Mov Disord.* 2006;21:2265-2266.
21. Kim YE, Lee WW, Yun JY, et al. Musculoskeletal problems in Parkinson's disease: neglected issues. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19:666-669.
22. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, et al. Practice Parameter: Treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2010;74:924-931.
23. Grimes D, Gordon J, Snelgrove B, et al. Canadian Guidelines on Parkinson's Disease. *Can J Neurol Sci.* 2012;39:S1-30.
24. Gregson CL, Dennison EM, Compston JE, et al. Disease-specific perception of fracture risk and incident fracture rates: GLOW cohort study. *Osteoporos Int.* 2014;25:85-95.

25. Zhao Y, Shen L, Ji HF. Osteoporosis risk and bone mineral density levels in patients with Parkinson's disease: a meta-analysis. *Bone*. 2013;52:498-505.
26. Torsney KM, Alastair JN, Doherty KM, et al. Bone health in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:1159-66.
27. Abou-Raya S, Helmii M, Abou-Raya A. Bone and mineral metabolism in older adults with Parkinson's disease. *Age Ageing*. 2009;38:675-680.
28. Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, et al. Bone mineral density in hip-fracture patients with Parkinson's disease: a case-control study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2006;87:1459-1462.
29. Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, et al. Type of hip fracture in patients with Parkinson disease is associated with femoral bone mineral density. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89:2297-2301.
30. Van den Bos F, Speelman AD, Samson M, et al. Parkinson's disease and osteoporosis. *Age Ageing*. 2013;42:156-162.
31. van Nimwegen M, Speelman AD, Smulders K et al. Design and baseline characteristics of the ParkFit study, a randomized controlled trial evaluating the effectiveness of a multifaceted behavioral program to increase physical activity in Parkinson patients. *BMC Neurol*. 2010;10: 70.
32. Evatt ML, Delong MR, Khazai N, et al. Prevalence of vitamin d insufficiency inpatients with Parkinson disease and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2008; 65:1348-1352.
33. Pang MY, Mak MK. Muscle strength is significantly associated with hip bone mineral density in women with Parkinson's disease: a cross-sectional study. *J Rehabil Med*. 2009;41:223-230.
34. Pang MY, Mak MK. Trunk muscle strength, but not trunk rigidity, is independently associated with bone mineral density of the lumbar spine in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009; 24:1176-1182.
35. Bezza A, Ouzzif Z, Naji H, et al. Prevalence and risk factors of osteoporosis in patients with Parkinson's disease. *Rheumatol Int*. 2008;28:1205-1209.
36. Lorefalt B, Toss G, Granerus AK. Bone mass in elderly patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2007;116:248-254.
37. dos Santos EF, Busanello EN, Miglioranza A, et al. Evidence that folic acid deficiency is a major determinant of hyperhomocysteinemia in Parkinson's disease. *Metab Brain Dis*. 2009;24:257-275.
38. Koh JM, Lee YS, Kim YS, et al. Homocysteine enhances bone resorption by stimulation of osteoclast formation and activity through increased intracellular ROS generation. *J Bone Miner Res*. 2006;21:1003-1111.
39. Herrmann M, Tami A, Wildemann B, et al. Hyperhomocysteinemia induces a tissue specific accumulation of homocysteine in bone by collagen binding and adversely affects bone. *Bone*. 2009;44:467-475.
40. D'Amico F, Crescenti P, Gaglio G, et al. Osteoporosis and fall in elderly subjects with Parkinson's Disease. *Bone*. 2010;47:S171-S172.
41. Lee SH, Kim MJ, Kim BJ, et al. Homocysteine-lowering therapy or antioxidant therapy for bone loss in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2010;25:332-340.
42. Tinetti ME. Clinical Practice: Preventing Falls in Elderly Persons. *N Engl J Med*. 2003;348:42-49.
43. Pickering RM, Grimbergen YA, Rigney U, et al. A meta-analysis of six prospective studies of falling in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007;22:1892-1900.
44. Wood BH, Bilclough JA, Bowron A, et al. Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:721-725.
45. Genever RW, Downes TW, Medcalf P. Fracture rates in Parkinson's disease compared with age- and gender-matched controls: a retrospective cohort study. *Age Ageing*. 2005;34:21-24.
46. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with Parkinsonism and anti-Parkinson drugs. *Calcif Tissue Int*. 2007;81:153-161.
47. Arbouw MEL, Movig KL, van Staa TP, et al. Dopaminergic drugs and the risk of hip or femur fracture: a population-based case-control study. *Osteoporos Int*. 2011; 22:2197-2204.
48. Hippisley-Cox J, Coupland C. Derivation and validation of updated QFracture algorithm to predict risk

of osteoporotic fracture in primary care in the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ* 2012;344:e3427. doi: 10.1136/bmj.e3427.

49. Nguyen ND, Frost SA, Center JR, et al. Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks. *Osteoporos Int.* 2008;19:1431-1444.
50. Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, et al. Alendronate and vitamin D2 for prevention of hip fracture in Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Mov Disord.* 2006;21:924-929.
51. Sato Y, Honda Y, Iwamoto J. Risedronate and ergocalciferol prevent hip fracture in elderly men with Parkinson disease. *Neurology.* 2007;68:911-915.
52. Sato Y, Iwamoto J, Honda Y. Once-weekly risedronate for prevention of hip fracture in women with Parkinson's disease: a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2011;82:1390-1393.
53. Iwamoto J, Matsumoto H, Takeda T. Efficacy of risedronate against hip fracture in patients with neurological diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:1379-1384.
54. Sato Y, Honda Y, Kaji M, et al. Amelioration of osteoporosis by menatetrenone in elderly female Parkinson's disease patients with vitamin D deficiency. *Bone.* 2002;31:114-118.
55. Sato Y, Manabe S, Kuno H, et al. Amelioration of osteopenia and hypovitaminosis D by 1alpha-hydroxy-vitamin D3 in elderly patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66:64-8.
56. Sato Y, Iwamoto J, Honda Y. Amelioration of osteoporosis and hypovitaminosis D by sunlight exposure in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17:22-26.
57. Suzuki M, Yoshioka M, Hashimoto M, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of vitamin D supplementation in Parkinson disease. *Am J Clin Nutr.* 2013;97:1004-1013.
58. Hansen C, Pedersen BD, Konradsen H, et al. Anti-osteoporotic therapy in Denmark--predictors and demographics of poor refill compliance and poor persistence. *Osteoporos Int.* 2013;24:2079-2097.
59. Tomlinson CL, Patel S, Meek C, et al. Physiotherapy versus placebo or no intervention in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD002817. doi: 10.1002/14651858.
60. Allen NE, Sherrington C, Paul SS, et al. Balance and falls in Parkinson's disease: a meta-analysis of the effect of exercise and motor training. *Mov Disord.* 2011;26:1605-1615.
61. Canning GC, Paul SS, Nieuwboer A. Prevention of falls in Parkinson's disease: a review of fall risk factors and the role of physical interventions. *Neurodegen Dis Manag.* 2014;4:203-221.
62. Li F, Harmer P, Fitzgerald K, et al. Tai Chi and Postural Stability in Patients with Parkinson's Disease. *N Engl J Med.* 2012;366:511-519.
63. Smania N, Corato E, Tinazzi M, et al. Effect of balance training on postural instability in patients with idiopathic Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair.* 2010;24:826-834.
64. van der Marck MA, Klok MP, Okun MS, et al. Consensus-based clinical practice recommendations for the examination and management of falls in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014;20:360-9.
65. Adami S, Romagnoli E, Carnevale V, et al. Guidelines on prevention and treatment of vitamin D deficiency. Italian Society for Osteoporosis, Mineral Metabolism and Bone Diseases (SIOMMS). *Reumatismo.* 2011;63:129-147.

DA SEMPRE PENSIAMO ALL'OSSATURA DEI PAZIENTI. E A QUELLA DEL PAESE.

Metabolismo osteoarticolare: una delle aree d'eccellenza di Abiogen Pharma. Le nostre scoperte ci hanno portato all'eccellenza nel trattamento delle patologie osteoarticolari. Tra i nostri prodotti annoveriamo infatti farmaci unici al mondo per il trattamento di alcune malattie rare in questa area terapeutica. È una competenza che fa bene ai pazienti, alla medicina e anche al nostro Paese.



(FISIO)PATOLOGIA TIROIDEA E MASSA OSSEA

Alberto Falchetti

Centro Hercolani, Centro S.I.O.M.M.M.S., Bologna

Riccardo Gionata Gheri

Centro Oncologico Fiorentino, Firenze

INTRODUZIONE

La relazione tra funzione tiroidea e densità minerale ossea (BMD) è controversa. Gli studi esistenti sono, infatti, contrastanti e confusi dalle differenze nel loro disegno, dai piccoli numeri di pazienti inclusi/osservati e dai dati prospettici disomogenei. È ben noto che l'ipertiroidismo clinico sia un fattore di rischio per frattura da fragilità ossea, per la diminuzione della BMD osservata in uomini e donne e l'aumento del rischio di fratture riportato nelle donne anziane. Tuttavia, la relazione tra ipertiroidismo o ipotiroidismo subclinico e le alterazioni scheletriche è scarsamente definita.

Studi recenti suggerirebbero una possibile associazione tra funzione tiroidea e alterazioni scheletriche anche all'interno di popolazioni eutiroidee, pur esistendo pochi dati prospettici nello specifico. Studi prospettici cross-sezionali, invece, suggeriscono un'associazione tra bassi valori di TSH e aumentato rischio di frattura non vertebrale, ma l'associazione riferita a differenti valutazioni della funzione tiroidea con la BMD è risultata incoerente. In particolare, i dati sull'associazione tra funzione tiroidea e caratteristiche scheletriche negli uomini sono molto dispersi, con studi trasversali di coorti che hanno prodotto risultati contrastanti. Fino al 5% degli uomini "ambulatoriali", oltre i 60 anni di età, ha valori di TSH soppressi e, pertanto, sarebbe importante determinare il rapporto tra funzione tiroidea e frattura da fragilità in questa popolazione.

Questo capitolo affronterà e descriverà brevemente gli aspetti fisiopatologici e i dati clinici emersi recentemente negli ultimi anni in questi settori della patologia umana.

A. UN CAMBIAMENTO PARADIGMATICO NEI RAPPORTI FRA SISTEMA ENDOCRINO E TESSUTO OSSEO

È ormai noto come ormoni ipofisari e ipotalamici, quali TSH, FSH, ACTH e ossitocina, contribuiscano anche a regolare direttamente la massa ossea (1-4). Infatti, ormoni ipofisari classici, quali FSH e TSH, agiscono anche su un tessuto, erroneamente considerato come non-endocrino, quale l'osso. Sulla base dei dati di letteratura, e di fisiopatologia in generale, possiamo azzardare un'estrapolazione ambiziosa, ovvero che una pluralità di ormoni ipofisari, come parte di un asse ipofisi-osso, agisca per regolare l'integrità dello scheletro, in condizioni fisiologiche e patologiche.

La disregolazione degli ormoni "master" ipotalamici risulta in alterati livelli del relativo ormone ipofisario attraverso il feedback ipotalamico, contribuendo anche quest'ultimo alla perdita scheletrica (3). L'asse ipofisi-osso ha, in considerazione della sua funzione di regolazione endocrina scheletrica (GH, FSH, TSH, PRL, ossitocina), un ruolo nel favorire/limitare la riduzione della BMD (5-9). L'osteoporosi postmenopausale, ritenuta, in origine, derivare esclusivamente dal calo degli estrogeni, potrebbe ora essere spiegata anche dal ruolo diretto sulle cellule ossee di un FSH elevato, in particolare durante la perimenopausa tardiva, quando i livelli di estrogeni sono ancora normali e la perdita ossea diviene rapida (3). Da un punto di vista evolutivo (studi di genetica e farmacologici sul topo) emerge che l'asse ipofisi-osso è più conservato rispetto agli assi ipofisi-ovaio o ipofisi-tiroide. Infatti, come frutto di potente conservazione evolutiva, un'aploinsufficienza del recettore FSH, FSHR, o del gene del recettore del TSH, TSHR, colpisce lo scheletro senza compromettere le funzioni di ovaie e tiroide, rispettivamente (1, 9).

B. ASSE IPOFISI-TIROIDE E SCHELETRO

La tiroide rappresenta il principale regolatore del metabolismo corporeo. Rilasciando T4 (tiroxina) nel flusso sanguigno (convertita in T3 dalle desiodasi periferiche tissutali), la tiroide attiva una moltitudine di reazioni chimiche in tutto l'organismo (Tabella 1).

C. RUOLO DEL TSH NEL METABOLISMO OSSEO

Da oltre 10 anni sappiamo che il livello di TSH nel sangue ha anche una correlazione negativa con la BMD. Inoltre, il rischio di frattura è stato associato a bassi livelli sierici di TSH. Questi dati suggeriscono che il TSH sia un regolatore chiave negativo del turnover osseo e che la perdita ossea sia una conseguenza della carenza di TSH, piuttosto che degli ormoni tiroidei in eccesso (10). Il TSH può “manipolare” i precursori degli osteoblasti e osteoclasti, sopprimere i precursori dello sviluppo a osteoblasti e attivare gli osteoclasti (11). Con livelli di TSH sotto le 0,5 mUI/L (come visto spesso in individui con ipertiroidismo), la BMD è spesso bassa.

Ciò che non sapevamo era se questa connessione fosse semplicemente un riflesso della stimolazione di T4 e T3 sugli osteoclasti, oppure se il TSH troppo basso avesse in realtà un effetto negativo diretto sulla densità ossea. Negli ultimi anni, sono emerse nuove evidenze che dimostrano che il TSH esercita effetti diretti sul rimodellamento scheletrico interagendo con recettori specifici espressi nelle cellule ossee (9). La Tabella 2 riassume le evidenze emerse in studi su modelli animali e clinici (1, 2, 11, 12).

C1. RISPOSTA SCHELETRICA AL TSH ESOGENO

Studi in letteratura suggeriscono che il TSH esogeno, somministrato in maniera intermittente o a basse dosi (0.1 e 0.3 microgrammi), inibisce il riassorbimento osseo in topi, ratti e uomini (tiroidectomizzati totali), senza incidere sui livelli sierici degli ormoni tiroidei (13-15). La Tabella 3 riassume i dati della letteratura in merito alla risposta scheletrica al TSH esogeno in diverse popolazioni cliniche (14, 16, 17) che confermano la conclusione tratta da studi precedenti che rivelano che il TSH potrebbe anche avere azione anabolizzante (15). La somministrazione intermittente di TSH migliora la qualità e forza dell'osso in roditori eutiroidei estrogeno-deficienti. Le azioni scheletriche degli ormoni tiroidei e del TSH non si escludono a vicenda. Un osso con rapido rimodellamento può avere una maggiore sensibilità al TSH. Tuttavia, seppur questi studi suggeriscono che il TSH possa inibire direttamente il turnover osseo, altri studi sono in conflitto e il ruolo anabolico del TSH non è stato ancora chiarito, anche se la sensibilità dello scheletro adulto ad uno stato tiroideo alterato è illustrata dalla riduzione della BMD e dall'aumento del rischio di frattura nelle donne in postmenopausa e negli uomini con ipertiroidismo subclinico. Queste importanti questioni saranno risolte tramite creazione di topi condizionati per la risposta mirata specificamente al TSH in osteoblasti e osteoclasti per meglio identificare quali fra queste cellule ossee siano direttamente sensibili in vivo. In sostanza, si può ipotizzare che il TSH agisca come regolatore di sintonia fine del turnover osseo in individui eutiroidei con elevato turnover osseo come nel deficit estrogenico (18).

C2. IL TSH ESERCITA UN EFFETTO DIRETTO SUGLI OSTEOLASTI

Un recente studio di *Baliram et al.* (19) indica che il TSH effettivamente ha un effetto diretto sul tessuto osseo. In questo studio, usando modelli murini, i ricercatori hanno dimostrato che il TSH ha un'azione stimolante diretta sugli osteoblasti nella formazione dell'osso. Questa scoperta è molto importante, soprattutto alla luce del fatto che i valori di riferimento per il TSH sono attualmente in fase di revisione. La maggior parte dei medici, infatti, considera il range “normale” di riferimento del TSH essere compreso tra i 0,5-5,0 mUI/L. Questo intervallo potrebbe presto essere ridotto a 0,3-3,0 mUI/L. Riducendo il limite inferiore del range di normalità da 0,5 a 0,3 mUI/L, una prescrizione troppo aggressiva dei farmaci “tiroidei” potrebbe avere un effetto negativo sulla salute delle ossa del paziente. Fintanto non vedremo gli alti livelli di TSH come un nostro “biglietto da visita” per il miglioramento della salute delle ossa, ricordiamo che tutto ciò deve essere ancora considerato con opportuna moderazione. Infatti, anche livelli elevati di TSH, sopra i 5,0 mUI/L nei pazienti con ipotiroidismo, sembrano essere dannosi per la salute delle ossa. “Troppo” TSH può iper-sopprimere il riassorbimento osseo e portare a fragilità ossea con elevato rischio di frattura. Un consiglio pratico attuale, per la prescrizione di farmaci per il controllo della tiroide, è quello di mantenere i livelli di TSH tra 1.0 e 4.5 mUI/L. Utilizzare questo range di riferimento, insieme all'eventuale sintomatologia presente e/o riferita, può aiutare ad affinarne la prescrizione.

C3. RECETTORE DEL TSH (TSHR) E METABOLISMO OSSEO

Il TSHR è espresso anche dalle cellule ossee ed è direttamente coinvolto nel metabolismo delle cellule ossee stesse (20) e una sua anomala espressione può alterare l'attività degli osteoclasti (21). Tutto ciò implica che il TSHR sia importante anche nel mantenere il corretto metabolismo osseo basandosi anche sul fatto che il TSH svolge un ruolo chiave nella crescita e nella funzione tiroidea (22).

D. ORMONI TIROIDEI E METABOLISMO OSSEO

Come noto, la T4 rilasciata nel sangue è regolata dal TSH prodotto dall'ipofisi anteriore. Quando i livelli di ormoni tiroidei sono insufficienti, l'ipofisi anteriore lo registra e aumenta il rilascio di TSH che a sua volta stimola la tiroide a rilasciare più T4. Quando c'è un aumento nei livelli del sangue di T4 e T3, l'ipofisi riduce la produzione di TSH. Questo è chiamato ciclo di feedback negativo. Il risultato finale è un normale metabolismo basale.

D1. GLI ORMONI TIROIDEI ESERCITANO IL LORO EFFETTO SUGLI OSTEOCLASTI ATTRAVERSO I LORO RECETTORI NUCLEARI (TR)

Attraverso l'interazione ormone-recettore, si stimolano gli osteoclasti al riassorbimento osseo (22-24). Recentemente, l'osteoporosi è stata associata a disfunzione tiroidea anche in donne anziane (9).

E. IPERTIROIDISMO E METABOLISMO OSSEO

Un secolo fa Von Recklinghausen descrisse la condizione dell'osso in corso di tireotossicosi. L'ipertiroidismo è una delle malattie endocrine classicamente associate con osteoporosi. L'effetto dell'ipertiroidismo sul metabolismo e sul rimodellamento osseo è stato accuratamente descritto, con dimostrazione che la T4 e T3 possono stimolare direttamente il riassorbimento osseo *in vitro*. Inoltre, il normale ciclo di rimodellamento osseo è ridotto da 200 a 113 giorni, soprattutto a spese del periodo di formazione, con fallimento nella ricostruzione ossea e con marcatori del turnover osseo alterati (25, 26). Il meccanismo patogenetico che interessa l'osso nell'ipertiroidismo si basa sull'aumento sia dell'intensità che della velocità del turnover osseo e quindi un aumento dell'attività degli osteoclasti e osteoblasti, con un tempo del ciclo di rimodellamento, come già citato, che si riduce del 50% e con una frequenza aumentata dell'attivazione delle unità. Questi cambiamenti portano a un disaccoppiamento tra assorbimento e formazione, con il risultato netto di perdita di osso mineralizzato in quantità variabili a seconda di fattori quali sesso, ciclo mestruale, gravità della malattia tiroidea e della somma di altri fattori di rischio per l'osteoporosi (27-29). Comunque, il rimodellamento osseo indotto può essere generalmente reversibile, anche se parzialmente, nella maggior parte dei pazienti una volta che l'ipertiroidismo viene trattato e lo stato della tiroide ritorna normale, a condizione di mantenere normali anche i livelli sierici del TSH durante il trattamento (30, 31). I pazienti con ipertiroidismo endogeno hanno ridotta BMD rispetto ai controlli eutiroidei. È stato dimostrato che il trattamento dell'iperfunzione tiroidea produce un aumento significativo della BMD trabecolare (32). Al momento, non vi sono dubbi circa l'effetto deleterio dell'ipertiroidismo sullo scheletro, ma la controversia persiste in due situazioni che discuteremo più in dettaglio a causa della loro frequenza e implicazioni cliniche: ipertiroidismo subclinico e il trattamento cronico con ormoni tiroidei.

E1. IPERTIROIDISMO SUBCLINICO E METABOLISMO OSSEO

Miglioramenti tecnici hanno permesso misurazioni sempre più sensibili dei livelli del TSH, indicativi dell'attività tissutale dell'ormone tiroideo, in modo che se i suoi livelli sono ridotti, anche con ipertiroidismo, possono rimanere ancora entro i limiti normali. Pertanto, possiamo dire che esiste un grado d'ipertiroidismo tissutale, condizione clinica nota come ipertiroidismo subclinico, con una prevalenza dell'1%, che progredisce a franco ipertiroidismo in circa il 5% dei casi ogni anno. Dato che la perdita di massa ossea risultante da ipertiroidismo, è, come già riportato, solo parzialmente reversibile, sembra logico che si debba trattare questa condizione il prima possibile. Una controversia, tuttavia, persiste perché se i primi lavori hanno dimostrato che c'è un aumento del turnover osseo nell'ipertiroidismo subclinico, uno studio più recente, che ha esaminato le correlazioni del TSH con la BMD durante il follow-up di 4-6 anni, non è riuscito a dimostrare alcuna differenza tra i gruppi con TSH soppresso, normale o elevato (27, 28, 32). Infine, in un altro studio, è stato dimostrato che i pazienti trattati per mantenere una condizione d'eutiroidismo conservano la densità ossea vertebrale e femorale, rispetto ai pazienti non trattati che subiscono un calo del 2% annuo (33). Nonostante le polemiche, la tendenza più diffusa oggi è di trattare l'ipertiroidismo subclinico prima possibile, non solo per i rischi cardiovascolari che porta con sé, come l'aumento dell'incidenza di aritmie e fibrillazione atriale, ma anche per il suo potenziale impatto negativo sullo scheletro (34, 35).

F. TERAPIA SOPPRESSIVA E SOSTITUTIVA CON ORMONI TIROIDEI E METABOLISMO OSSEO

Il trattamento cronico con ormoni tiroidei e il suo rapporto con l'osteoporosi è una delle aree in cui è stato fatto il maggior lavoro in questi anni. È necessario concentrarsi su due obiettivi terapeutici ben diversi:

- 1) trattamento soppressivo con ormoni tiroidei (con l'obiettivo di sopprimere i livelli di TSH, come, per esempio, nel trattamento utilizzato dopo l'intervento chirurgico e/o con radioiodio nei carcinomi tiroidei differenziati);
- 2) terapia sostitutiva (con l'obiettivo di normalizzare il TSH, come quella utilizzata nell'ipotiroidismo autoimmune primario).

F1. TERAPIA SOPPRESSIVA

Con la terapia soppressiva il paziente è mantenuto in uno stato d'ipertiroidismo subclinico, con aumento del turnover osseo. Una recente meta-analisi, che ha incluso 1.250 pazienti da 41 studi, con stratificazione dei pazienti in base a sesso, stato menopausale, entità dell'ipertiroidismo e sede anatomica in cui densitometria è stata effettuata, escludendo chi già aveva precedente ipertiroidismo, ha concluso che il trattamento soppressivo causa una significativa perdita di massa ossea nella colonna lombare e nel femore solo nelle donne in postmenopausa, con un effetto più pronunciato nell'osso corticale. La perdita era meno di 1 deviazione standard in media: 7 % nella colonna lombare, 5 % nel collo femorale, 9 % nel triangolo di Ward e 7 % nella porzione distale del radio (36). La somministrazione esogena di dosi soppressive di tiroxina può quindi avere un effetto negativo sulla BMD. *Diamond et al.* hanno trovato una diminuzione della BMD del collo femorale nelle donne in pre-e post-menopausa con carcinoma della tiroide trattate con dosi soppressive di tiroxina, mentre una riduzione della BMD della colonna lombare è risultata significativa solo nelle donne in postmenopausa (37). Altri studi clinici controllati, tuttavia, non hanno mostrato variazioni di BMD con la terapia soppressiva. Fattori come la dose di tiroxina e il livello di tireotropina devono essere considerati quando si cerca di analizzare questi studi con risultati contrastanti, tenendo anche conto delle problematiche legate alla progettazione di ricerca (36, 38). È necessario monitorare correttamente i livelli di TSH durante la soppressione a lungo termine solo in quei casi in cui sia assolutamente necessario (carcinomi follicolari tiroidei ad alto rischio) e stabilire un equilibrio tra i rischi e benefici del trattamento della malattia nodulare della tiroide con dosi soppressive di L-tiroxina (39-41). Recentemente, in una popolazione coreana di soggetti con cancro della tiroide, sottoposti a tiroidectomia totale, sub-totale e/o terapia radiometabolica, non è stata rilevata alcuna riduzione significativa della BMD o dei marcatori del turnover osseo in rapporto ai livelli di TSH o di T4 libero. Inoltre, la prevalenza di osteoporosi e osteopenia non era differente tra i vari gruppi, creati sulla base dei percentili dei valori del TSH. Questo studio suggerirebbe che la terapia soppressiva con L-T4, a lungo termine, dopo la gestione del cancro della tiroide non influenza la densità ossea o la prevalenza di osteoporosi, anche se i livelli di TSH sono soppressi. Tuttavia, i limiti di questo studio sono rilevanti, quali le piccole dimensioni del campione, il fatto che tutti i partecipanti siano stati arruolati in un unico centro, la mancata valutazione dell'apporto giornaliero di calcio o di esercizio fisico e, infine, essendo uno studio cross-sezionale, la BMD e i valori dei marcatori di turnover osseo iniziali non erano disponibili per tutti i soggetti (42). Questi risultati contrastanti fra i vari studi devono essere considerati con cautela e confermati con studi clinici controllati che valutino sia la densità ossea e l'incidenza di fratture.

F2. TERAPIA SOSTITUTIVA

Nel caso di terapia sostitutiva (se correttamente condotta), la letteratura riporta che non si osserva alcun effetto deleterio sull'osso (43).

G. IPOTIROIDISMO SUBCLINICO E METABOLISMO OSSEO

L'ipotiroidismo subclinico è definito come una condizione d'insufficienza tiroidea lieve, caratterizzata da livelli normali di T3 e T4, con valori moderatamente elevati di TSH, tra 5 e 10 mUI/L (44, 45). Il maggiore accesso ai test sierologici per il TSH ha comportato un aumento del numero di pazienti con funzione tiroidea anormale, ma non necessariamente sintomatica. Questo ha portato ad una serie di controversie tra gli esperti in materia di gestione e diagnosi di questi pazienti (46, 47). L'ipotiroidismo subclinico è una condizione comune, specialmente negli adulti di mezza età e negli anziani. La sua prevalenza riportata è tra 3,9 e 6,5% negli

studi (33, 46, 47). È 2 volte più frequente tra le donne rispetto agli uomini e 3 volte più frequente tra i bianchi caucasici (48). Vari studi hanno dimostrato che il 30% dei pazienti con ipotiroidismo subclinico sviluppa franco ipotiroidismo entro 10 anni e solo il 4% dei pazienti con ipotiroidismo subclinico normalizza i valori del TSH. Fattori che influenzano il progresso dell'ipotiroidismo sono i livelli di TSH e la presenza di anticorpi anti-microsomiali (49). Per quanto riguarda i sintomi generali d'ipotiroidismo, studi di coorte non hanno mostrato alcuna differenza significativa nella presenza di stitichezza, affaticamento o mancanza di energia in pazienti con ipotiroidismo subclinico e pazienti eutiroidei (50). Inoltre, non ci sono studi che mostrino una riduzione della mortalità nei pazienti con ipotiroidismo subclinico trattati con ormone tiroideo. Alcuni autori hanno suggerito che il trattamento di lunga durata con levotiroxina possa causare l'osteoporosi, ma non ci sono prove a sostegno di questa teoria, e gli studi non hanno, inoltre, dimostrato alcuna differenza nella densità ossea o nel rischio di fratture nei pazienti trattati (51).

H. DISFUNZIONI SUB-CLINICHE DELLA TIROIDE E RISCHIO DI FRATTURE

In generale, la disfunzione tiroidea subclinica è comune negli anziani, ma il suo rapporto con la BMD e il rischio di frattura di femore non è ancora chiaro. Recentemente, è stato pubblicato uno studio che ha indagato l'associazione tra iper- e ipotiroidismo subclinico endogeno, BMD e frattura di femore in adulti anziani, 4.936 soggetti statunitensi, di 65 o più anni d'età, arruolati nel "Cardiovascular Health Study". Solo quei soggetti che non assumevano preparati tiroidei sono stati inclusi. L'analisi delle fratture femorali incidenti è stata eseguita sulla base dello stato funzionale della tiroide, nel corso di un follow-up mediano di 12 anni. Un'analisi trasversale dello stato tiroideo in rapporto alla BMD è stata effettuata in un sottogruppo di 1.317 partecipanti che avevano effettuato scansioni DXA. È stato fatto un aggiustamento per i fattori di rischio e una stratificazione per sesso. Nessuna associazione è stata trovata tra ipotiroidismo subclinico e frattura incidente femorale rispetto all'eutiroidismo, se valutata in un singolo punto di tempo o persistente in due punti temporali, sia in donne o uomini. Allo stesso modo, nessuna associazione è stata trovata tra ipertiroidismo subclinico e frattura d'anca incidente in entrambi i sessi. Infine, nessuna associazione è stata trovata tra disfunzione tiroidea subclinica e BMD a livello della colonna lombare, femorale in toto o ad altri siti del collo del femore. Questi risultati non suggeriscono alcuna associazione tra ipotiroidismo o ipertiroidismo subclinico, BMD e/o rischio di frattura femorale negli uomini e donne, anziani/e (52). È chiaro che saranno necessari ulteriori studi per migliorare la precisione di tali stime per l'ipertiroidismo subclinico e negli uomini.

H1. IPERTIROIDISMO SUBCLINICO E FRATTURE DELL'ANCA

In una recente review (53), si riporta che tutti gli studi considerati hanno trovato un aumento del rischio di fratture di femore associato con ipertiroidismo subclinico, e, in particolare lo studio sulla coorte di Sheffield coorte mostra un aumento statisticamente significativo del rischio (54).

H2. IPERTIROIDISMO SUBCLINICO E FRATTURE NON VERTEBRALI

Sempre in questa review (53), tutti gli studi inclusi concordano per un aumento del rischio per le fratture non vertebrali associato ad ipertiroidismo subclinico, anche se non era statisticamente significativo.

H3. IPOTIROIDISMO SUBCLINICO E FRATTURE

La maggior parte degli studi individuali nella review hanno mostrato un aumento statisticamente non significativo del rischio di fratture dell'anca associate con ipotiroidismo subclinico.

CONCLUSIONI

Le recenti linee guida raccomandano il trattamento dell'ipertiroidismo subclinico in tutte le persone di età superiore a 65 anni (55), e il possibile aumento del rischio di frattura associato con l'ipertiroidismo subclinico è coerente con queste linee guida, anche se non ci sono studi che puntino su quale trattamento abbia determinato una riduzione del rischio di frattura. Dato l'alta prevalenza sia di osteoporosi, sia di disfunzione tiroidea subclinica nella popolazione anziana, questo aspetto specifico potrebbe avere implicazioni per la salute pubblica. In sintesi, l'ipertiroidismo sub-clinico può essere associato a un aumento rischio di fratture dell'anca e non vertebrali, ma sono necessari più ampi studi supplementari, di alta qualità, per meglio definire tale problematiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Abe E, Mariani RC, Yu W, et al. TSH is a negative regulator of skeletal remodelling. *Cell*. 2003;115:151-162.
2. Sun L, Davies TF, Blair HC, et al. TSH and bone loss. *Annals NY Acad Sci*. 2006;1068:309-318.
3. Zaidi M, Sun L, Robinson LJ, Tourkova IL, et al. ACTH protects against glucocorticoid-induced osteonecrosis of bone. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2010;107:8782-8787.
4. Tamma R, Colaianni G, Zhu LL, et al. Oxytocin is an anabolic bone hormone. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009;106:7149-7154.
5. Menagh PJ, Turner RT, Jump DB, et al. Growth hormone regulates the balance between bone formation and bone marrow adiposity. *J Bone Miner Res*. 2010;4:757-768.
6. Ebeling PR. What Is the Missing Hormonal Factor Controlling Menopausal Bone Resorption? *Journal Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4864-4866.
7. Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann Intern Med*. 2001;134:561-568.
8. Seriwatanachai D, Thongchote K, Charoenphandhu N, et al. Prolactin directly enhances bone turnover by raising osteoblast-expressed receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin ratio. *Bone*. 2008;42:535-546.
9. Colaianni G, Cuscito C, Colucci S. FSH and TSH in the Regulation of Bone Mass: The Pituitary/Immune/Bone Axis. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:382698. doi: 10.1155/2013/382698.
10. Novack DV. TSH, the bone suppressing hormone. *Cell*. 2003;115:129-130.
11. Baran DT. Thyroid hormone and bone mass: the clinician's dilemma. *Thyroid*. 1994;4:143-144.
12. Mazziotti G, Porcelli T, Patelli I, et al. Serum TSH values and risk of vertebral fractures in euthyroid post-menopausal women with low bone mineral density. *Bone*. 2010;46:747-751.
13. Sun L, Vukicevic S, Baliram R, et al. Intermittent recombinant TSH injections prevent ovariectomy-induced bone loss. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:4289-4294.
14. Mazziotti G, Sorvillo F, Piscopo M. et al. Recombinant human TSH modulates in vivo C-telopeptides of type-1 collagen and bone alkaline phosphatase, but not osteoprotegerin production in postmenopausal women monitored for differentiated thyroid carcinoma. *J Bone Mineral Res*. 2005;20:480-486.
15. Sampath TK, Simic P, Sendak R, et al. Thyroid-stimulating hormone restores bone volume, microarchitecture, and strength in aged ovariectomized rats. *J Bone Mineral Res*. 2007;22:849-859.
16. Giusti M, Cecoli F, Ghiara C, et al. Recombinant human thyroid stimulating hormone does not acutely change serum osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor- kappaBeta ligand in patients under evaluation for differentiated thyroid carcinoma. *Hormones*. 2007;6:304-313.
17. Martini G, Gennari L, De Paola V, et al. The effects of recombinant TSH on bone turnover markers and serum osteoprotegerin and RANKL levels. *Thyroid*. 2008;18:455-460.
18. Bassett JH, Williams GR. Critical role of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in bone. *Bone*. 2008;43:418-426.
19. Baliram R, Sun L, Cao J, et al. Hyperthyroid-associated osteoporosis is exacerbated by the loss of TSH signaling. *J Clin Invest*. 2012;122:3737-3741.
20. Davies TF, Ando T, Lin RY, et al. Thyrotropin receptor-associated diseases: from adenomata to Graves disease. *J Clin Invest*. 2005;115:1972-1983.
21. Hase H, Ando T, Eldeiry L, et al. TNF- α mediates the skeletal effects of thyroid-stimulating hormone. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:12849-12854.
22. Vassart G, Dumont JE. The thyrotropin receptor and the regulation of thyrocyte function and growth. *Endocr Rev*. 1992;13:596-611.
23. Rizzoli R, Poser J, Bürgi U. Nuclear thyroid hormone receptors in cultured bone cells. *Metabolism*. 1986;35:71-74.
24. Coindre JM, David JP, Riviere L, et al. Bone Loss in Hyperthyroidism With Hormone replacement. *Arch*

Intern Med 1986;146:48-53.

25. Britto JM, Fenton AJ, Holloway WR, et al. Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption. *Endocrinology* 1994;134:169-176.
26. Stiegler C, Leb G, Kleinart R, et al. Plasma levels of parathyroid hormone-related peptide are elevated in hyperprolactinemia and are correlated to bone density status. *J Bone Miner Res.* 1995;10:751-759.
27. Ross DS. Bone disease in hyperthyroidism. Ed: Avioli LV. Krane SM. tab 1999; 84: 1775-1783.
28. Bauer DC, Nevitt MC, Ettinger B, et al. Low Thyrotropin Levels Are Not Associated with Bone Loss in Older Women: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2931-2936.
29. Faber J, Jensen IW, Petersen L, et al. Normalization of serum thyrotropin by means of radioiodine treatment in subclinical hyperthyroidism: effect on bone loss in postmenopausal women. *Clin Endocrinol.* 1998;48:285-290.
30. Zaidi M, Davies T, Zallone A, et al. Thyroid-stimulating hormone, thyroid hormones, and bone loss. *Cur Osteoporos Rep.* 2009;7:47-52.
31. Smith EP, Boyd J, Frank GR, et al. Estrogen Resistance Caused by a Mutation in the Estrogen-Receptor Gene in a Man. *N Eng J Med.* 1994;331:1056-1061.
32. Mosekilde I, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2002;267-271.
33. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:489-499.
34. Stiegler C, Leb G, Kleinart R, et al. Plasma levels of parathyroid hormone-related peptide are elevated in hyperprolactinemia and are correlated to bone density status. *J Bone Miner Res.* 1995;10:751-759.
35. Vanderschueren D, van Herck E, de Coster R, et al. Aromatization of androgens is important for the skeletal maintenance of aged male rats. *Calcif Tissue Int.* 1996;59:179-183.
36. Leese GP, Jung RT, Guthrie C, et al. Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH to those with a suppressed TSH. *Clin Endocrinol.* 1992;37:500-503.
37. Diamond T, Vine J, Smart R, et al. Thyrotoxic bone disease in women: a potentially reversible disorder. *Ann Intern Med.* 1994;120:8-11.
38. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consensus Statement 2000;17:1-45.
39. Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32:115-134.
40. Harper KD, Weber TJ. Secondary osteoporosis: diagnostic considerations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1998;27:325-348.
41. Warren MP, Shanta S. Anorexia, bulimia, and the endocrinology of exercise. In Wass J.A.H., and Shalet S.M. editors. *Oxford Textbook of Endocrinology* 2002:267-271;
42. Lee MY, Park JH, Bae KS, et al. Bone mineral density and bone turnover markers in patients on long-term suppressive levothyroxine therapy for differentiated thyroid cancer. *Ann Surg Treat Res.* 2014;86:55-60.
43. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, et al. Serum Thyroid-Stimulating Hormone Concentration and Morbidity From Cardiovascular Disease and Fractures In Patients on Long-Term Thyroxine Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):186-93.
44. Diez JJ, Iglesias P. Spontaneous Subclinical Hypothyroidism in Patients Older than 55 Years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4890-4897.
45. Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2001;345:260-265.
46. Col F, Surks MI, GH Daniels. Subclinical Thyroid Disease Clinical Applications. *JAMA.* 2004, 291:239-243.
47. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, et al. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. *Arch Intern Med.* 2000;160:526-534.
48. Fardella CB, Poggi H, Gloger S, et al. Alta prevalencia de enfermedad tiroidea subclínica en sujetos que concurren a control de salud. *Rev. méd. Chile.* 2001;129.
49. Huber G, Staub JJ, Meier C, et al. Prospective study of the spontaneous course of sub-clinical hypothyroidism.

dism: prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3221-3226.

50. Helfand M. Screening for Thyroid Disease. Systematic Evidence Review Number 23. Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services. January 2004.
51. Lindeman RD, Schade DS, LaRue A, et al. Subclinical hypothyroidism in a biethnic, urban community. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47:703-709.
52. Garin MC, Arnold AM, Lee JS, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and Hip Fracture and Bone Mineral Density in Older Adults: The Cardiovascular Health Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 88:2657-2654.
53. Wirth CD, Blum MR, da Costa BR, et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk for fractures: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161:189-199.
54. Finigan J, Greenfield DM, Blumsohn A, et al. Risk factors for vertebral and nonvertebral fracture over 10 years: a population-based study in women. *J Bone Miner Res.* 2008;23:75-85.
55. Bahn ChairRS, Burch HB, Cooper DS, et al. Hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: management guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Thyroid.* 2011;21:593-346.

Tabella 1. Breve e semplificato riassunto del ruolo modulatore degli ormoni tiroidei nella fisiopatologia umana. La tiroide svolge un ruolo fondamentale in tutti gli aspetti del metabolismo del corpo umano.

Sintesi delle proteine
Crescita cellulare
Organizzazione e differenziazione dei tessuti
Omeostasi temperatura corporea
Metabolismo glucidico e lipidico
Modellamento e rimodellamento osseo (cellule ossee)

Tabella 2. Il TSH esercita un effetto diretto sullo scheletro interagendo direttamente con il suo recettore espresso dalle cellule ossee.

Studi animali	Studi clinici
Ridotta espressione del recettore del TSHR e sviluppo d'osteoporosi con inibizione il turnover osseo (2)	Sia la soppressione terapeutica del TSH che l'ipertiroidismo subclinico, in cui il TSH è basso e gli ormoni tiroidei sono normali, sono entrambi associati con importante osteoporosi, suggerendo un ruolo anti-risorbitivo diretto del TSH (11, 12).
Somministrazione di basse dosi di TSH, nei ratti ovariectomizzati, migliora la microstruttura ossea e previene l'osteoporosi (1)	TSH agisce sull'osso indipendentemente dagli ormoni tiroidei e l'osteoporosi da ipertiroidismo è, almeno in parte, causata da bassi livelli di TSH (?).
TSH influisce il metabolismo osseo attraverso il suo recettore trovato nei precursori degli osteoblasti ed osteoclasti nei topi (1).	

Tabella 3. Riassunto dei dati della letteratura in merito alla risposta scheletrica la TSH esogeno in diverse popolazioni cliniche. Il TSH potrebbe anche avere azione anabolizzante, come suggerito da altri studi (15).

Donne in post-menopausa tiroidectomizzate totali per neoplasia tiroidea differenziata
Singola iniezione sottocutanea di TSH umano ricombinante: riduce drasticamente il C-telopeptide sierico (CTX), marker di riassorbimento osseo, ai livelli di pre-menopausa entro due giorni, con recupero al settimo giorno (14), anche se l'effetto eventuale su RANKL e OPG sierici non è ancora chiaro.
TSH ricombinante in pazienti trattati con L-tiroxina per il trattamento del carcinoma della tiroide:
a) nessuna alterazione dell'espressione di RANKL e OPG in risposta (16)
b) aumento del propeptide N-terminale del procollagene di tipo-1 (PINP), marker di formazione ossea (17).

OSTEOPOROSI E DIABETE MELLITO

Lorenzo Ventura

già responsabile U.O.S. dipartimentale Malattie Metaboliche dello Scheletro- Reumatologia, Az. Ospedaliera Carlo Poma, Mantova

Alfredo Nardi

già responsabile U.O.S. dipartimentale Patologia Osteoarticolare ASL 18 Rovigo

PREMESSA

Osteoporosi (Op) e diabete mellito (DM) costituiscono un problema di salute pubblica poiché sono entrambe patologie frequenti, prevalenti nella popolazione anziana, ad eziologia multifattoriale, gravate da elevata morbilità e mortalità e da cospicui costi sociali. Recentemente è stato evidenziato che il DM (*tipo I e tipo 2*) si associa ad un aumentato rischio di frattura [1].

Si stima che nel mondo siano 200 milioni i pazienti con Op [2,3] e 370 milioni quelli con DM dei quali il 90% è affetto da DM tipo II ed il 10% da DM tipo I [4,5].

In Italia circa 3,5 milioni di persone (6% della popolazione) sono affette da diabete alle quali va aggiunta un'ulteriore quota, stimata intorno al milione, di persone affette da diabete preclinico [6]. Secondo i dati divulgati dall'Health Search SIMG nel 2010 si calcola un aumento dell'incidenza del diabete ogni 5 anni del 9% [7]. Il DM è una patologia più complessa della Op per la durata di malattia, per le complicanze microvascolari (*retinopatia, nefropatia, neuropatia*) e macrovascolari (*ictus, malattie cardiovascolari, vasculopatie periferiche*). I meccanismi che regolano i rapporti fra DM ed Op non sono stati ancora individuati con esattezza, mentre è evidente da tempo l'associazione fra DM ed incremento del rischio di frattura. Al proposito basta semplicemente pensare che entrambe le patologie aumentano il rischio di caduta [8,9].

Nei meccanismi che regolano i rapporti fra T1DM e T2DM e Op esistono analogie e differenze che andremo ad analizzare. Nei diabetici un problema ulteriore è rappresentato dalla gestione delle fratture essendo più frequenti i ritardi di consolidazione, l'evoluzione pseudoartrosica, il loosening periprotetico, le osteomieliti [10]. Cercheremo di sintetizzare "lo stato dell'arte" fra Op e DM esaminando quanto la letteratura suggerisce dal punto di vista fisiopatologico e clinico. Sottolineare le differenze esistenti fra i due tipi di DM aiuta a meglio comprendere le loro interazioni con il tessuto osseo sul piano sia patogenetico che clinico (*tabella 1*).

Caratteristiche	Diabete tipo I -T1DM	Diabete tipo II- T2DM
Età (solitamente)	prima di 30 anni	dopo i 30 anni
Adiposità	bassa o normale	Elevata
Patogenesi	autoimmune	insulino resistenza
Insulino deficienza	assoluta - elevata incidenza di cheto - acidosi - frequenti variazioni della glicemia	Relativa - non tendenza alla cheto-acidosi - livelli di insulina normali, diminuiti, aumentati

Frier BM et al. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*, 20th ed. 2006; 805-847. AACE. *EndocrPrac.* 2007; 13(Suppl. 1): 1-68.

OSTEOPOROSI E DIABETE TIPO1 (T1DM)

Aspetti epidemiologici – fisiopatologici – clinici

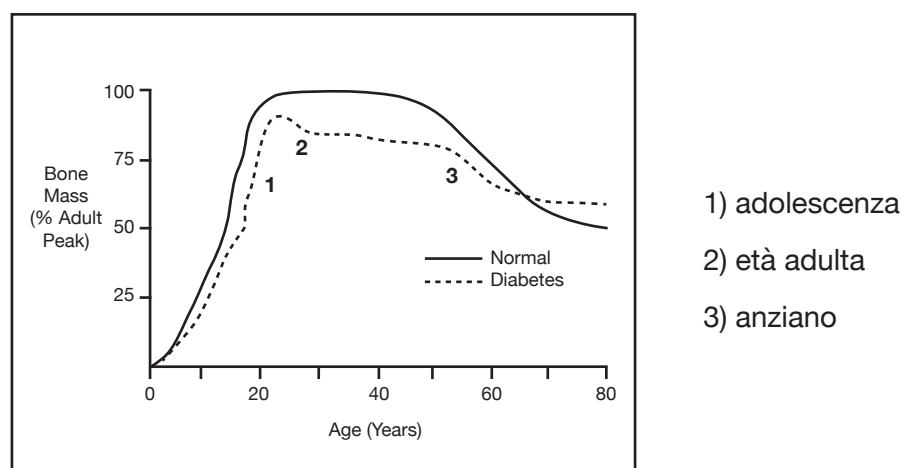
Nel T1DM dati di letteratura consolidati confermano che il rischio relativo di frattura da fragilità a livello femorale è aumentato di circa 6 volte e di 1-2 volte in qualsiasi altro sito scheletrico [11,12,13].

Nella popolazione affetta da T1DM la densità minerale ossea (BMD), il più forte predittore del rischio di frattura in soggetti

sia giovani che adulti, risulta diminuita rispetto alla popolazione normale di riferimento specialmente a livello del collo femorale [13,14]. Secondo i criteri WHO il 50% dei pazienti affetti da T1DM è osteopenico ed il 20% osteoporotico.

La perdita di massa ossea è presente già nei primi anni dall'esordio della malattia e non sembra correlata ed associata all'epoca di insorgenza e alla durata del T1DM [15]. I pazienti con T1DM, insorto in età pediatrica, non arrivano ad avere un picco di massa ossea adeguato ed un grado di mineralizzazione sufficiente; ne consegue che essi hanno maggiori probabilità di sviluppare Op e, quindi, un maggior rischio di incorrere in fratture da fragilità in età adulta [15,16]. È noto che il raggiungimento di un picco di massa ossea ottimale rappresenta uno dei maggiori fattori protettivi di prevenzione delle fratture da fragilità [17] (fig 1).

BMD NEI PAZIENTI CON T1DM



Brown SA et al. Clinical Diabetes 2004;22(1);10-20.

Il modelling, dipendente dalla funzione osteoblastica, presente nella fase di accrescimento corporeo, è controllato da steroidi gonadici, Gh, fattori di crescita e citochine [18,19]; esso viene ad essere alterato ed insufficiente nel deficit insulinico e nell'iperglicemia [20].

Nel T1DM la popolazione maschile è più osteopenica di quella femminile, probabilmente per la maggiore prevalenza di ipogonadismo [21,22,23]. Inoltre, i pazienti affetti da T1DM hanno, solitamente, anche un BMI basso [22] ed è noto che i soggetti con basso BMI hanno una maggiore incidenza di Op e che la scarsità di tessuto adiposo, dovuta all'insufficiente azione delle adipocitochine, correla negativamente la BMD [24]. Nel diabete T1DM, e soprattutto nel T2DM, non si può spiegare l'aumentato rischio di fratture da fragilità basandosi sul solo dato quantitativo, ossia densitometrico, ma anche sulla presenza di alterazioni qualitative a carico del tessuto osseo. Dal punto di vista metabolico, infatti, i pazienti con T1DM hanno un bilancio calcico negativo dovuto all'ipercalciuria presente nelle fasi di iperglicemia, all'iperparatiroidismo secondario funzionale, al deficit vitaminico D e alle alterazioni del metabolismo della vitamina D [25].

Va, inoltre, considerato che i pazienti affetti da T1DM sono maggiormente predisposti a sviluppare la malattia celiaca e le malattie autoimmuni, le quali, a loro volta, possono aggravare lo stato osteopenico.

Nei pazienti con T1DM si ipotizza che la perdita di massa ossea possa essere influenzata anche da un'alterazione delle attività immunoregatorie. Nella malattia celiaca, la cui prevalenza del T1DM varia dal 5% al 10%, il picco di massa ossea inadeguato è imputabile al malassorbimento intestinale del calcio [26].

Un pessimo controllo glicemico, tipico del T1DM, può favorire l'insorgenza di complicazioni microvascolari ed aggravare, attraverso molteplici meccanismi, la perdita di massa ossea. La retinopatia, espressione del danno microangiopatico, e la neuropatia diabetica aumentano considerevolmente il rischio di caduta e, di conseguenza, quello di frattura. La nefropatia diabetica causa proteinuria, glicosuria, ipercalciuria e iperfosfaturia che alterano l'osteof ormazione, il turnover, il metabolismo della vitamina D [27,28]. Anche la somministrazione dei diuretici dell'ansa, spesso impiegati nella gestione clinica delle complicanze renali e macrovascolari del DM, può contribuire a negativizzare ulteriormente il bilancio calcico [29].

I principali meccanismi patogenetici individuati nel T1DM, in relazione all'insorgenza dell'Op, sono stati evidenziati in vivo su modelli animali ed in vitro.

Il T1DM è caratterizzato dalla distruzione, su base autoimmune, delle β -cellule pancreatiche ed il deficit

insulinico che ne consegue, è causa di iperglicemia; il deficit insulinico e l'iperglicemia compromettono la funzione osteoblastica ed osteoclastica.

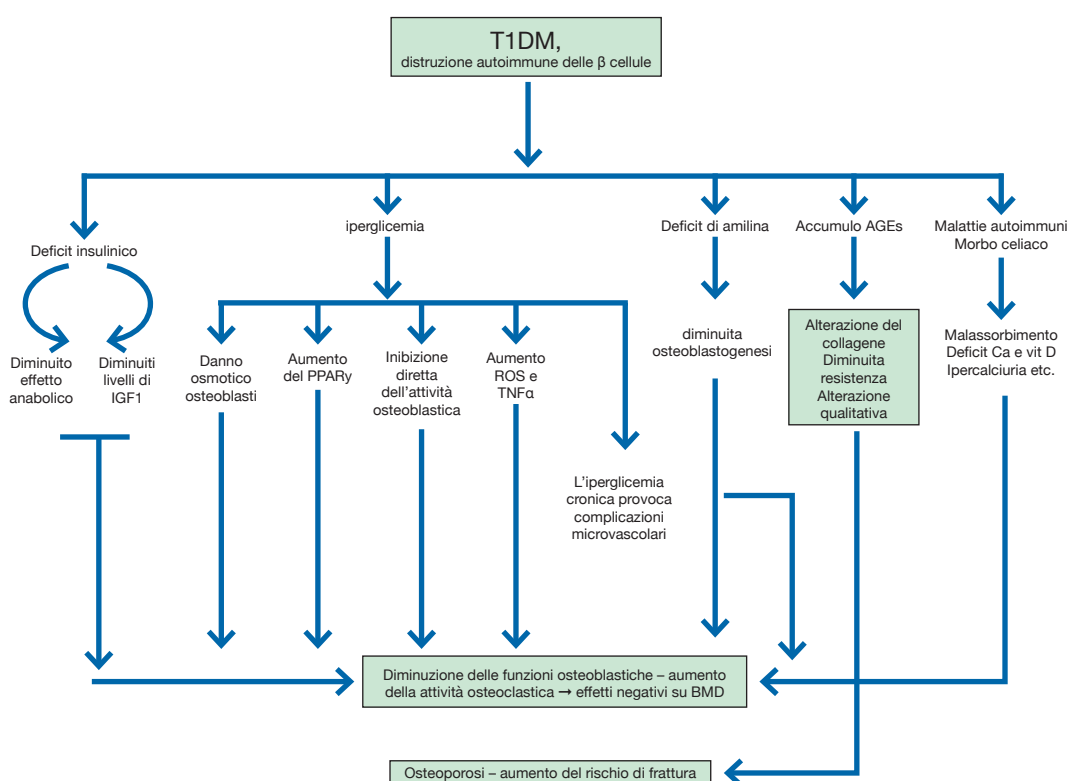
Nel T1DM l'iperglicemia altera funzionalità, quantità e qualità del tessuto osseo attraverso molteplici meccanismi:

- 1) esercitando un'azione negativa sugli osteoblasti (Ob) per danno osmotico o per soppressione dell'espressione genica responsabile della loro maturazione [30].
- 2) aumentando il livelli di PPAR γ che, a livello della cellula mesenchimale totipotente (MSC), stimola l'adipogenesi a scapito dell'osteoblastogenesi [31,32]; i Glitazonici, agonisti del PPAR γ , che agiscono con questo particolare meccanismo d'azione, e che vengono impiegati nel trattamento del diabete, aumentano l'incidenza di fratture [33].
- 3) inibendo l'osteof ormazione attraverso l'azione diretta sul RUNX2 [34,35].
- 4) stimolando l'espressione di citochine pro-infiammatorie (TNF α) che inibiscono la differenziazione, l'attività e l'apoptosi degli Ob[36].
- 5) stimolando la produzione di ROS (ReactiveOxygenSpecies) che esercitano un'azione di stimolo sul reclutamento e sull'azione degli osteoclasti (Oc) [37].
- 6) provocando nell'iperglicemia cronica il danno micrangiopatico che, come già detto, si manifesta nella retinopatia, causa di aumentato rischio di caduta, e nella nefropatia, che aggrava l'osteoporosi[38,39,40].
- 7) procurando un accumulo di AGEs (Advanced Glycation End Products) che, attraverso la glicosilazione non enzimatica delle proteine collageniche, le altera qualitativamente con conseguente riduzione della resistenza ossea; gli AGEs, inoltre, stimolano la produzione di IL-6 che inibisce l'osteoblastogenesi ed attiva l'osteoclastogenesi [41,42,43].

Per l'insulina è stato dimostrato un effetto anabolico diretto per stimolazione degli Ob ed indiretto per aumento dei livelli del fattore trascrizionale RUNX2[44]. Gli effetti dell'azione insulinica sono mediati dalla IGF1. Nel T1DM i livelli di IGF1 libera sono ridotti perché legata alle IGF1 binding-proteins che, negli stati di carenza insulinica, risultano essere aumentate [45].

Nel T1DM, a completare gli effetti negativi sul tessuto osseo, si riscontra anche un deficit di Amilina, ormone co-secreto insieme all'insulina, la cui azione fisiologica stimola l'osteoblastogenesi ed inibisce l'osteoclastogenesi[46]. Per quanto riguarda gli osteoclasti l'iperglicemia, il PPAR γ , i ROS incrementano l'attività osteoclastica in modelli murini mentre in vivo il turn-over osseo risulta diminuito [47,48].

In conclusione sono molteplici gli elementi patogenetici che nei pazienti con T1DM inducono fragilità ossea incrementando il rischio di frattura (fig.2)



da Dahon modificato: Indian Journal of Endocrinology and Metabolism I Mar-Apr 2014

Nei pazienti con T1DM esordito in età pediatrica il rischio di andare incontro nel tempo ad osteoporosi/fratture appare elevato; in questi pazienti si raccomanda l'esecuzione di una densitometria ossea, pur non essendo ancora risolti i problemi interpretativi dell'esame in tale fascia di età.

Nel T1DM gli algoritmi Frax e DeFra sottostimano il rischio di frattura [1] e ciò costituisce un aspetto importante nella gestione clinica del T1DM.

Per i clinici sono fondamentali alcune raccomandazioni quali:

- controllo ottimale della glicemia
- livelli normali di vitamina D
- introito di calcio adeguato
- attività fisica
- monitoraggio attento delle complicazioni microangiopatiche

OSTEOPOROSI E DIABETE TIPO 2 (T2DM)

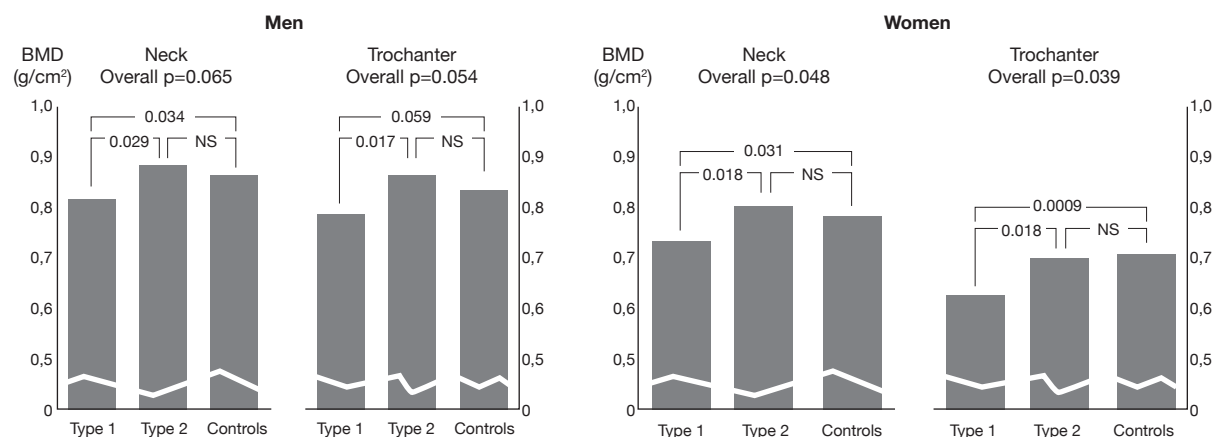
Aspetti epidemiologici – fisiopatologici – clinici

Il T2DM è da considerarsi una malattia eterogenea e tali appaiono anche gli studi che hanno cercato di dimostrare un'associazione tra osteoporosi e T2DM; ne consegue che i dati di letteratura sono spesso fra loro contrastanti, ad esempio per quanto riguarda la BMD, per la presenza di molti fattori confondenti.

In una recente metanalisi emerge che nel T2DM il rischio relativo (*RR*) di frattura di collo femore, la più grave complicanza della fragilità scheletrica in termini di mortalità e morbidità, è di circa 1,7, sicuramente inferiore a quello del T1DM, ma pur sempre significativo; tale correlazione si mantiene anche dopo correzione con fattori confondenti (*età, attività fisica, rischio di cadute, BMI*) [49].

Risulta difficile stabilire quando le fratture siano riferibili alla sola malattia diabetica o quando dipendano dall'età, dal sesso, dall'obesità, dall'insorgenza e durata di malattia. Alcuni studi hanno dimostrato una maggior incidenza di fratture vertebrali, altri di fratture femorali ed altri ancora di fratture dell'omero e costali [50]. Per valutare quale sia il rischio di frattura nel T2DM possiamo ragionare solamente su due surrogati rappresentati dalla BMD e dal turnover osseo.

A differenza del T1DM, nel quale la BMD risulta diminuita rispetto alla popolazione di riferimento, nel T2DM la maggior parte degli studi riporta dati che indicano valori di BMD normali o addirittura aumentati anche dopo correzione con fattori confondenti (*vedi fig.3*) [51,52]. Tale riscontro rappresenta un "paradosso" considerando l'aumentato rischio di frattura esistente nel T2DM; ne consegue che, per giustificare l'incremento del rischio di frattura, devono essere presenti alterazioni qualitative del tessuto osseo indotte dall'iperglicemia o da altri fattori quali, ad esempio, l'accumulo di AGEs.



Brown SA et al. *Clinical Diabetes* 2004;22(1);10-20.

Il T2DM è caratterizzato da resistenza all'azione dell'insulina. Nel T2DM, infatti, i livelli insulinemici possono essere normali, diminuiti od aumentati[53]. Alcune certezze sono rappresentate dal riscontro strutturale, alla HRpQCT di incremento della porosità corticale, di aumentato volume del tessuto osseo trabecolare [54,55] e dalla presenza di un turnover osseo diminuito [56].

Si ritiene, quindi, che questa diversa "redistribuzione" della massa ossea provochi una minor resistenza ai traumi e, pertanto, un'aumentata predisposizione alle fratture [57]; ciò spiegherebbe sia l'aumento della BMD che l'aumento di incidenza di fratture a livello dei segmenti ossei con maggior componente corticale [58]. Esiste, a conferma del ruolo endocrino svolto dalle cellule ossee, un cross-talk fra osso, pancreas, gonadi e tessuto adiposo. Nel T2DM va tenuto presente anche il ruolo svolto dall'osteocalcina (*BGP*) che in tale patologia risulta diminuita. L'osteocalcina, prodotta dagli Ob della matrice ossea, nonché marcatore biologico di neoformazione ossea, aumenta la sensibilità, la secrezione ed il consumo di insulina da parte del pancreas [59] ed è dimostrato che l'insulina esercita un effetto anabolico sul tessuto osseo [44]. Risulta evidente che livelli normali di osteocalcina riflettono un'adeguata osteoformazione e come tale rilievo sembra attribuire all'osteocalcina un'azione protettiva nei confronti del DM. L'osteocalcina, inoltre, ha un'azione di stimolo nella sintesi degli ormoni sessuali e del testosterone in particolare per cui diminuiti livelli di osteocalcina esercitano un effetto ulteriormente negativo sull'osso per la ridotta funzione gonadica indotta [10].

Altro aspetto investigato è costituito dai rapporti fra obesità, presente frequentemente nel T2DM, ed osso che, anche in questo caso, risultano, per certi versi, fra loro contrastanti sull'azione protettiva che il tessuto adiposo avrebbe nei confronti del tessuto osseo. Da un lato sono noti gli effetti protettivi esercitati dall'obesità sull'osso quali: aumento della componente corticale dell'osso, prevenzione delle cadute e delle fratture, azione osteoformativa indotta dalla Leptina, incremento dell'attività aromatasica per i maggiori livelli circolanti di estradiolo che causano una diminuzione dell'attività osteoclastogenetica; dall'altro sono stati evidenziati effetti negativi quali: azione inibente sull'osteoformazione indotta dalle citochine pro-infiammatorie, aumento del riassorbimento osseo causato dagli acidi grassi e dal PPAR γ , inibizione dell'osteoformazione esercitata indirettamente dalla Leptina attraverso gli effetti sul sistema nervoso simpatico [60]. Rimane, quindi, un capitolo ancora aperto quello riguardante i rapporti esistenti fra obesità DM e osso.

Nel T2DM, inoltre, sono stati osservati elevati livelli circolanti di Sclerostina, di cui è nota l'azione sull'osteoformazione attraverso l'inibizione esercitata sul segnale Wnt[61], e diminuiti livelli di β catenina[62]. Uno studio recente ha dimostrato come bassi livelli di sclerostina e IGF1 correlino, nel T2DM, con un aumento di fratture vertebrali [63].

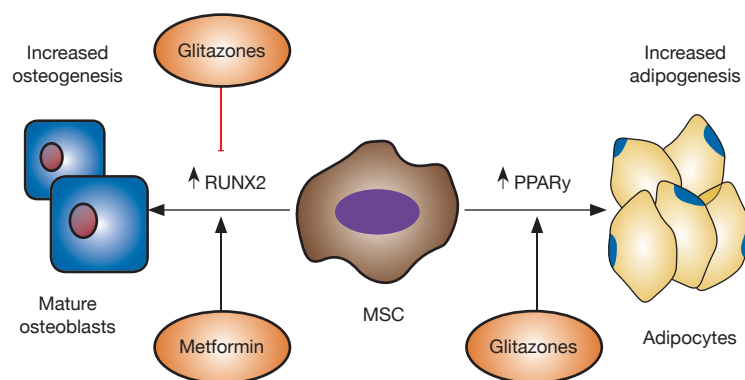
Nel T2DM il rischio di fratture da fragilità è aumentato indipendentemente dai valori di BMD ed è imputabile alla presenza di alterazioni qualitative del tessuto osseo sostenute da molteplici meccanismi solo in parte noti come, ad esempio, l'aumento degli AGEs, l'inibizione della osteoblastogenesi, il ridotto turn over.

Nella pratica clinica, tale rischio risulta essere ampiamente sottostimato, analogamente a quanto avviene per il T1DM.

In sintesi nel T2DM non sono ancora del tutto chiari i meccanismi che aumentano il rischio di frattura in quanto variano in funzione del tipo di popolazione, dell'obesità, delle complicazioni diabetiche, dell'età, della durata di malattia, delle comorbidità, dei trattamenti farmacologici che possono influenzare la struttura ossea in maniera autonoma.

Terapia antidiabetica ed incidenza di fratture

Gli effetti sul tessuto osseo indotti dai trattamenti farmacologici usati nella malattia diabetica sarebbero meritevoli di una trattazione a parte. Vi è evidenza che l'Insulina nel T1DM e la Metformina, le Sulfaniluree [64], gli inibitori dell'enzimadipeptidil-peptidasi (*DPP4*), gli analoghi del peptide-glucagone-like (*GLP1*) nel T2DM diminuiscono il rischio relativo di frattura nei soggetti in buon controllo glicemico, per gli effetti positivi sull'osteoformazione e per l'inibizione del riassorbimento osseo[10]. Vi è pure evidenza che i Glitazonici aumentano il rischio di frattura per l'effetto stimolante sul PPAR γ ed inibente sul RUNX2 [33,65] (*fig.4*) come pure il trattamento insulinico nel T2DM [66].



Hamman C et al. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:297-305

CONCLUSIONI

Per definire i rapporti esistenti fra diabete ed osteoporosi molto dovrà ancora essere fatto dalla comunità scientifica pur riconoscendo come la ricerca sia estremamente progredita in questo settore nell'ultimo decennio, specialmente in ambito basilco.

Si sottolinea come, ad oggi, non esistano linee guida o raccomandazioni condivise per la gestione clinica della complicanza osteoporotica e fratturativa nella popolazione diabetica.

Vi sono analogie e differenze fra T1DM e T2DM riguardo ai possibili meccanismi d'azione presenti nei loro rapporti con il tessuto osseo.

Sulla scorta delle evidenze ad oggi raccolte possiamo in sintesi affermare che vi è consenso:

- sulla presenza di alterazioni qualitative del tessuto osseo provocate dalla malattia diabetica;
- sulla presenza di difetto osteoformativo sia nel T1DM che nel T2DM.
- sul fatto che la densità minerale ossea sia un predittore insufficiente del rischio di frattura nel T2DM anche se vi sono dati incoraggianti sull'uso del Trabecular Bone Score (TBS) associato alla DEXA per predire meglio il rischio di frattura nel T2DM [67].
- sull'opportunità di correggere e normalizzare un eventuale introito insufficiente di calcio e il deficit vitaminico D, presente nel 90% dei diabetici.
- sulla prevenzione delle cadute (*fattore extrascheletrico per fx*).
- sull'efficacia della terapia farmacologica con bisfosfonati[68] (*in assenza di alterata funzione renale*) per la prevenzione/terapia dell'osteoporosi e delle sue complicanze nel DM sebbene non si disponga di studi randomizzati e controllati, mentre, per quanto riguarda il Denosumab, non vi sono dati consistenti al riguardo. Appare comunque un'incongruenza fisiopatologica l'uso di antirassorbitivi in presenza di turn-over diminuito. Dal punto di vista fisiopatologico e concettuale sembrerebbe più indicata la terapia anabolica ma al momento, non si dispone di dati di letteratura consistenti.
- sul non utilizzare la terapia con Glitazonici nel T2DM.
- sul fatto che, per la salute dell'osso, siano fondamentali un buon controllo glicemico, l'evitare gli episodi di ipoglicemia e le complicanze microangiopatiche, uno stile di vita corretto, una precoce presa in carico del paziente con T1DM ad esordio giovanile e un'attenta valutazione delle comorbidità.
- nel raccomandare di valutare complessivamente tutti i fattori di rischio per frattura non dimenticando che nel T2DM la valutazione del rischio di frattura fornita dagli attuali algoritmi (FRAX, DeFra) risulta essere sottostimata e che la sola misurazione della BMD può fornire una falsa positività.

Per concludere si può affermare che l'osteoporosi associata alle fratture è da considerarsi una complicanza metabolica del DM che risulta essere a tutt'oggi sottostimata.

BIBLIOGRAFIA

1. Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, et al. FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes. *J Bone Miner Res.* 2012;27:301-8.
2. Osteoporosis. Facts and General Statistics. www.iofbonehealth.org/facts-statistics#category-14. Ultimo accesso febbraio 2014.
3. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17:1726-1733.
4. World Health Organization: Diabetes Fact Sheet. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html. Ultimo accesso febbraio 2014.
5. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;27:1047-1053.
6. Tarantino U. Il diabete e l'ortopedico, Relazione Senato della Repubblica, Roma 29 maggio 2012. http://www.senato.it/documenti/repository/commissioni/comm12/documenti_acquisiti/Relazione%20Prof%20Umberto%20Tarantino%20.pdf. Ultimo accesso febbraio 2014.
7. Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin. Proc.* 2011;86:50-60.
8. Volpato S, Leveille SG, Blaum C, et al. Risk Factors For Falls In Older Disabled Women With Diabetes: The Women's Health and Aging Study, *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2005;60:1539-1545.
9. Hamman C, Kirschner S, Günther KP, et al. Bone, sweet bone--osteoporotic fractures in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8:297-305.
10. Bonds DE, Larson JC, Schwartz AV, et al. Risk of Fracture in Women with Type 2 Diabetes: the Woman's Health Initiative Observational Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3404-3410.
11. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, et al. Systematic Review of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus and Risk of Fracture. *Am J Epidemiol.* 2007;166:495-505.
12. Kurra S, Siris E. Diabetes and bone health: the relationship between diabetes and osteoporosis-associated fractures. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27:430-435.
13. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2007;18:427-444.
14. Roggen I, Gies I, Vanbesien J, et al. Trabecular bone mineral density and bone geometry of the distal radius at completion of pubertal growth in childhood type 1 diabetes. *Horm Res Paediatr.* 2013;79:68-74.
15. Mastrandea LD, Wactawski-Wende J, Donahue RP, et al. Young Women With Type 1 Diabetes Have Lower Bone Mineral Density That Persists Over Time. *Diabetes Care.* 2008;31:1729-35.
16. Liu EY, Wactawski-Wende J, Donahue RP, et al. Does Low Bone Mineral Density Start in Post-Teenage Years in Women With Type 1 Diabetes? *Diabetes Care.* 2003;26:2365-2369.
17. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S. Puberty and bone development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16:53-64.
18. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of Anabolic Therapies for Osteoporosis. *New Engl J of Med.* 2007;357:905-916.
19. Dunger DB, Acerini CL. IGF-I and diabetes in adolescence. *Diabetes Metab.* 1999;24:101-107.
20. Hamilton EJ, Rakic V, Davis WA, et al. A five-year prospective study of bone mineral density in men and women with diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *Acta Diabetol.* 2012;49:153-158.
21. Hadjidakis OJ, Raptis AE, et al. Bone mineral density of both genders in Type 1 diabetes according to bone composition. *J Diabetes Complications.* 2006;20:302-307.
22. Kemink SA, Hermus AR, Swinkels LM, et al. Osteopenia in insulin-dependent diabetes mellitus; prevalence and aspects of pathophysiology. *J Endocrinol Invest.* 2000;23:295-303.
23. Lunt H, Florkowski CM, Cundy T, et al. A population-based study of bone mineral density in women with longstanding type 1 (insulin dependent) diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 1998;40:31-38.
24. Thalassinou NC, Hadjiyanni P, Tzanela M, et al. Calcium metabolism in diabetes mellitus: effect of improved blood glucose control. *Diabet Med.* 1993;10:341-344.

25. Holmes GKT. Screening for celiac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child*. 2002;87:495-499.
26. Munoz-Torres M, Jódar E, Escobar-Jimenez F, et al. Bone mineral density measured by dual X-ray absorptiometry in Spanish patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Calcif Tissue Int*. 1996;58:31-39.
27. Bouillon R. Diabetic Bone Disease. *Calcif Tissue Int*. 1991;49:155-160.
28. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, et al. Loop diuretics increase bone turnover and decrease BMD in osteopenic postmenopausal women: results from a randomized controlled study with bumetanide. *J Bone Miner Res*. 2006;21:163-170.
29. Moerman EJ, Teng K, Lipschitz DA, et al. Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells: the role of PPAR-gamma2 transcription factor and TGF-beta/BMP signaling pathways. *Aging Cell*. 2004;3:379-389.
30. Lecka-Czernik B, Gubrij I, Moerman EJ, et al. Inhibition of *Osf2/Cbfa1* expression and terminal osteoblast differentiation by PPARgamma2. *J Cell Biochem*. 1999;74:357-371.
31. Botolin S, McCabe LR. Inhibition of PPARgamma prevents type I diabetic bone marrow adiposity but not bone loss. *J Cell Physiol*. 2006;209:967-976.
32. Bazelier MT, de Vries F, Vestergaard P, et al. Risk of fracture with thiazolidinediones: an individual patient data meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:11. doi: 10.3389/fendo.2013.00011.
33. Gopalakrishnan V, Vignesh RC, Arunakaran J, et al. Effects of glucose and its modulation by insulin and estradiol on BMSC differentiation into osteoblastic lineages. *Biochem Cell Biol*. 2006;84:93-101.
34. Lechleitner M, Koch T, Herold M, et al. Tumour necrosis factor-alpha plasma level in patients with type 1 diabetes mellitus and its association with glycaemic control and cardiovascular risk factors. *J Intern Med*. 2000;248:67-76.
35. Coe LM, Irwin R, Lippner D, McCabe LR. The bone marrow microenvironment contributes to type I diabetes induced osteoblast death. *J Cell Physiol*. 2011;226:477-483.
36. Fraser JH, Helfrich MH, Wallace HM, et al. Hydrogen peroxide, but not superoxide, stimulates bone resorption in mouse calvariae. *Bone*. 1996;19:223-226.
37. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-986.
38. Viégas M, Costa C, Lopes A, et al. Prevalence of osteoporosis and vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus and their relationship with duration of the disease and chronic complications. *J Diabetes Complications*. 2011;25:216-221.
39. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, et al. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res*. 2007;22:1317-1328.
40. Takagi M, Kasayama S, Yamamoto T, et al. Advanced glycation endproducts stimulate interleukin-6 production by human bone-derived cells. *J Bone Miner Res*. 1997;12:439-446.
41. Katayama Y, Akatsu T, Yamamoto M, et al. Role of non enzymatic glycosilation of type 1 collagen in diabetic osteopenia. *J Bone Miner Res*. 1996;11(7):931-937.
42. Hernandez CJ, Tang SY, Baumbach BM, et al. Trabecular microfracture and the influence of pyridinium and non-enzymatic glycation-mediated collagen cross-links. *Bone*. 2005;37:825-832.
43. Sealand R, Razavi C, Adler RA. Diabetes mellitus and osteoporosis. *Curr Diab Rep*. 2013;13:411-418.
44. Moyer-Mileur LJ, Slater H, Jordan KC, et al. IGF-1 and IGF-binding proteins and bone mass, geometry, and strength: relation to metabolic control in adolescent girls with type 1 diabetes. *J Bone Miner Res*. 2008;23:188-191.
45. Horcajada-Molteni MN, Chanteranne B, Lebecque P, et al. Amylin and bone metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Bone Miner Res*. 2001;16:958-965.
46. Pater A, Sypniewska G, Pilecki O. Biochemical markers of bone cell activity in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2010;23:81-86.
47. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, et al. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture, *Am J Epidemiol* 2007;166:495-505.

48. Adami S. Bone health in diabetes: considerations for clinical management. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:1057-1072.
49. Carnevale V, Romagnoli E, D'Erasmus E. Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2004;20:196-204.
50. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2007;13(Suppl. 1):1-68.
51. Burghardt AJ, Issever AS, Schwartz AV, et al. High-resolution peripheral quantitative computed tomographic imaging of cortical and trabecular bone micro-architecture in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:5045-5055.
52. Holzer G, von Skrbensky G, Holzer LA, et al. Hip fractures and the contribution of cortical versus trabecular bone to femoral neck strength. *J Bone Miner Res.* 2009;24:468-474.
53. Sealand R, Razavi C, Adler RA. Diabetes mellitus and osteoporosis. *Curr Diab Rep.* 2001;13:411-418.
54. Leslie WD, Rubin MR, Schwartz AV, et al. Type 2 diabetes and bone. *J Bone Miner Res.* 2012;27:2231-2237.
55. Melton LJ III, Riggs L, Leibson CL, et al. A Bone Structural Basis for Fracture Risk in Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:4804-4809.
56. Kanazawa I, Yamaguchi T, Yamamoto M, et al. Serum Osteocalcin Level Is Associated with Glucose Metabolism and Atherosclerosis Parameters in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:45-49.
57. Rosen CJ, Bouxsein ML. Mechanisms of disease: is osteoporosis the obesity of bone? *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2:35-43.
58. Gennari L, Merlotti D, Valenti R, et al. Circulating Sclerostin Levels and Bone Turnover in Type 1 and Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:1737-1744.
59. Gaudio A, Privitera F, Battaglia K, et al. Sclerostin Levels Associated with Inhibition of the Wnt/ β -Catenin Signaling and Reduced Bone Turnover in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:44-3750.
60. Ardawi MS, Akhbar DH, Alshaikh A, et al. Increased serum sclerostin and decreased serum IGF-1 are associated with vertebral fractures among postmenopausal women with type-2 diabetes. *Bone.* 2013;56:355-362.
61. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Relative fracture risk in patients with diabetes mellitus and the impact of insulin and oral antidiabetic medication on relative fracture risk. *Diabetologia.* 2005;48:1292-1299.
62. Bilezikian JP, Josse RG, Eastell R, et al. Rosiglitazone Decreases Bone Mineral Density and Increases Bone Turnover in Postmenopausal Women With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:1519-1528.
63. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, et al. Older Women with Diabetes Have an Increased Risk of Fracture: A Prospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:32-38.
64. Leslie WD, Aubry-Rozier B, Lami O, et al. TBS (Trabecular Bone Score) and Diabetes-Related Fracture Risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:602-609.
65. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Are Antiresorptive Drugs Effective Against Fractures in Patients with Diabetes? *Calcif Tissue Int.* 2011;88:209-214.

LE POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE NELLA GESTIONE DEL LOOSENING PERIPROTESICO

Vania Braga

Centro Osteoporosi, Azienda ULSS20 Verona

PREMESSE

L'osteolisi asettica definita come riassorbimento del tessuto osseo intorno a un impianto protesico di anca o di ginocchio è ritenuta tra tutte, la causa più frequente di fallimento dell'impianto.

L'osteolisi periprotetica rappresenta la principale complicanza a lungo termine delle protesi articolari. La produzione continua di frammenti d'usura che vengono dispersi dai fluidi articolari attorno all'impianto dà origine a un fenomeno di riassorbimento osseo che può compromettere la sopravvivenza clinica degli impianti.

È noto da tempo che nei primi tre mesi del post-operatorio la perdita minerale ossea è massima e può arrivare sino al 40% in certe aree del femore prossimale per poi stabilizzarsi verso i 6-12 mesi.¹ Dopo l'impianto con l'utilizzo della neoarticolazione, le particelle di usura della protesi vanno ad agire anch'esse in senso osteolitico. La perdita di massa ossea interessa sia le artroprotesi che le endoprotesi e si osserva sia nelle protesi cementate che non cementate.² L'osteoporosi peri-protesica, ha in generale un impatto negativo rilevante in quanto può essere causa di inaffidabilità meccanica e mobilizzazione delle componenti protesiche e può correlarsi al dolore e alle fratture patologiche. Questi eventi possono condurre al fallimento degli impianti e richiedere il reintervento per sostituzione della protesi.

La presenza di osso scadente sia quantitativamente che qualitativamente rappresenta un fattore di rischio importante di loosening asettico della protesi e di frattura periprotetica.^{3,4} L'ipotesi più accreditata è che valori elevati di densità minerale ossea siano in grado di fornire un supporto ottimale per la fissazione dell'impianto e che, quindi, sia essenziale contrastare la tendenza al riassorbimento osseo, spostando l'equilibrio metabolico verso un aumento dell'attività osteoblastica.

L'incidenza del loosening è un fenomeno in crescita progressiva. A tutto questo contribuisce il costante aumento dell'aspettativa di vita dovuto all'invecchiamento della popolazione, per cui si assiste ad un incremento nel tempo del numero di pazienti candidati sia all'intervento di artroprotesi che agli interventi di revisione. Infatti, come indicato dal report annuale del Registro norvegese dell'artroprotesi d'anca, negli ultimi anni gli interventi di revisione sono risultati aumentati addirittura del 60%.⁵ Il fenomeno del loosening periprotetico si verifica in pressoché tutti i pazienti sottoposti ad artroplastica e rappresenta un importante problema di salute nel mondo. Entro 15 anni circa il 10% degli impianti è destinato a fallire e a richiedere un secondo intervento chirurgico, chiamato di "revisione", per rimuovere i vecchi impianti e sostituirli con nuove componenti.⁵ Inoltre nei casi particolarmente severi di loosening, un numero di pazienti pari allo 0.8% a 5 anni e pari al 3.5% a 10 anni potrebbe incorrere in fratture periprotetiche dopo l'impianto di protesi.⁶

PATOGENESI

La fisiopatologia dei processi osteolitici periprotetici è quasi esclusivamente riconducibile al riassorbimento osseo osteoclastico.

La causa del loosening può essere ricondotta a due ipotesi patogenetiche, non necessariamente l'una alternativa dell'altra: una modificata sollecitazione meccanica dell'articolazione e la reazione flogistica asettica contro il materiale protesico.⁷

Dopo l'impianto si assiste a una modificazione della sollecitazione meccanica dei carichi articolari che determina il cosiddetto fenomeno dello stress-shielding, la cui variabilità dipende dall'effetto dei diversi tipi di protesi. L'ipotesi di una sollecitazione meccanica alterata si basa sul fatto che la protesi scarica sulla diafisi, quindi, la metafisi e l'epifisi sono alleggerite e questo determina una ipo-sollecitazione meccanica di tutto

il sistema e quindi l'osteoporosi peri-protesica. Infatti il tessuto osseo intorno alla protesi adegua densità e struttura in funzione delle nuove sollecitazioni meccaniche a cui è sottoposto l'impianto (*stress-shielding*). Al fine di ridurre questo fenomeno sono state pertanto studiate e introdotte nuove protesi orientate a scaricare in modo equilibrato il peso sull'osso femorale. La perdita ossea correlata allo stress shielding tende in generale a stabilizzarsi a distanza di un anno dall'impianto.

L'indesiderata perdita ossea o osteolisi intorno agli impianti protesici di anca o ginocchio si ritiene possa verificarsi anche a causa del fenomeno di attrito. Il tessuto osseo che circonda la protesi subisce modificazioni sia in termini di densità che di strutture tese a soddisfare le nuove esigenze meccaniche. L'immobilizzazione, associata al trauma chirurgico locale sia sul tessuto osseo che sui tessuti molli, ha un impatto aggiuntivo sulla perdita ossea.

Il fenomeno del loosening periprotetico è indotto comunque in maniera predominante dalle microparticelle di rivestimento del materiale di impianto (*wear debris*), che si accumulano all'interfaccia con la superficie ossea adiacente alla protesi. La membrana periprotetico all'interfaccia osso-cemento presenta aspetti strutturali analoghi a quelli di una reazione da corpo estraneo e della membrana sinoviale nell'artrite reumatoide. Dalla continua fagocitosi delle microparticelle d'usura deriva la produzione in maniera dose-dipendente di mediatori dell'infiammazione, citochine e chemochine, che sono in grado di innescare un quadro di flogosi cronica e di danno tissutale con effetti negativi sulla fissazione delle componenti protesiche.⁸

L'obiettivo della terapia nel loosening periprotetico è quello di prevenire o limitare la perdita ossea attorno all'impianto e quindi la mobilitazione della protesi. Attualmente non esiste una terapia approvata per prevenire la revisione delle protesi.

BISFOSFONATI (BP)

Il processo di loosening periprotetico appare essere invariabilmente mediato dal riassorbimento osseo che conduce all'osteolisi. Ciò rappresenta un forte razionale per l'impiego dei bisfosfonati.

La prevalenza delle evidenze suggerisce che i BP siano in grado di influenzare favorevolmente l'integrazione ossea della protesi, migliorare la durata dell'impianto e risultare efficaci nel prevenire le fratture nel post-operatorio.

ISTOPATOLOGIA DELL'OSTEOLISI ALLA BASE DELLE SCELTE TERAPEUTICHE

I primi lavori di istopatologia^{9,10} sui tessuti all'interfaccia osso-membrana nel processo del distacco asettico di artroplastiche articolari totali, evidenziano la prevalenza dei classici segni di rimaneggiamento osseo, con riassorbimento osteoclastico-mediato e di un'attiva neosintesi ossea. Queste osservazioni supportano l'idea che il riassorbimento nel distacco asettico di protesi sia causato dagli osteoclasti e che questo riassorbimento sia parte di un ricambio osseo patologico all'interfaccia osso-membrana. Dai tessuti adiacenti all'artroplastica sono state estratte delle microparticelle di polietilene e caratterizzate al microscopio elettronico. Sono state individuate cellule macrofagiche sia come cellule che producono mediatori dell'infiammazione in grado di attivare gli osteoclasti, che come cellule responsabili della perdita ossea nelle lesioni osteolitiche. Tra le specie di particelle presenti nella protesi soprattutto quelle di polietilene ma anche quelle di titanio, hanno dimostrato un ruolo significativo nel reclutamento di cellule macrofagiche e nella conseguente osteolisi. Da studi condotti su modelli animali emerge un effetto positivo dose-dipendente dei BP sia sulla densità peri-protesica che sui diversi parametri istomorfometrici con miglioramento della stabilità meccanica e della resistenza della protesi.

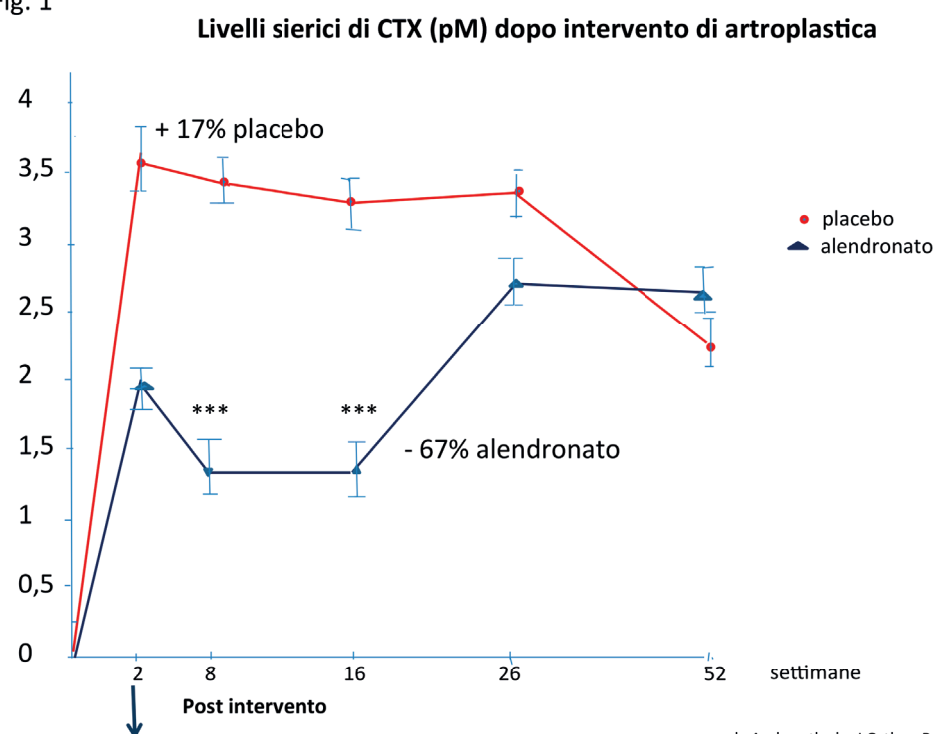
Tutti questi dati suggeriscono che il processo di loosening periprotetico sia quasi invariabilmente mediato dal riassorbimento osteoclastico e i bisfosfonati, che inibiscono l'attivazione degli osteoclasti e il riassorbimento osseo rappresentano una classe di farmaci anti-riassorbitivi idonei a ridurre la mobilitazione degli impianti.

EFFETTO DEI BP SULLA DENSITÀ (BMD) PERIPROTESICA DOPO ARTROPROTESI TOTALE

In base alle conoscenze attuali è ancora difficile correlare i valori di BMD con la qualità di vita, la funzione articolare o la sopravvivenza delle protesi.

La prima meta-analisi completa di trial controllati randomizzati mirati a studiare l'effetto dei bisfosfonati sulla densità ossea (BMD) periprotetica è stata condotta da Bhandari nel 2005.¹¹ La terapia con bisfosfonati risulta in grado di rallentare e ridurre in maniera significativa la perdita di osso periprotetica nei primi 6 mesi dopo l'intervento, sia nelle protesi di anca che di ginocchio (Figura 1). Dalla review tuttavia non emerge se la riduzione del fenomeno del loosening nel breve periodo successivo all'intervento possa migliorare anche la sopravvivenza a lungo termine dell'impianto. La questione viene analizzata successivamente da Lin nel 2012¹² in una meta-analisi più ampia della precedente in cui vengono valutati 14 studi randomizzati controllati coinvolgenti quasi 700 pazienti. Dall'analisi deriva che negli interventi di artroplastica totale (THA) tutti i BP in generale (alendronato, risedronato, clodronato, ibandronato, pamidronato e zoledronato), e più efficaci in particolare quelli di seconda e terza generazione, si dimostrano in grado di ridurre in maniera significativa la perdita ossea periprotetica che si verifica precocemente dopo l'impianto e nel medio termine. In confronto con la prima review di Bhandari, qui si evidenzia che i BP sono in grado di rallentare la perdita ossea periprotetica non solo entro i primi 3 e 6 mesi ma anche a 12 mesi dopo l'impianto e fino a 6 anni dopo l'intervento.^{13,14,15} L'effetto protettivo complessivo dei bisfosfonati inoltre continua a mantenersi per più di 18 mesi dopo la sospensione della terapia.

Fig. 1



BP E SOPRAVVIVENZA DEGLI IMPIANTI

Finora non sono stati realizzati studi sulla sopravvivenza a lungo termine dell'impianto anche se sarebbe necessario un lungo periodo di follow-up in quanto i fenomeni correlati al loosening cominciano a manifestarsi dopo qualche anno.¹⁶

Un altro limite è che i vari studi randomizzati controllati riportano in generale effetti positivi ma eterogenei dei BP sulla mobilizzazione degli impianti. La ragione di tutto ciò è verosimilmente legata al fatto che sono stati utilizzati come outcomes dei surrogati relativi al fallimento degli impianti, la cui validità rimane molto discutibile. Ad esempio in alcuni lavori la migrazione degli impianti è stata determinata utilizzando tecniche

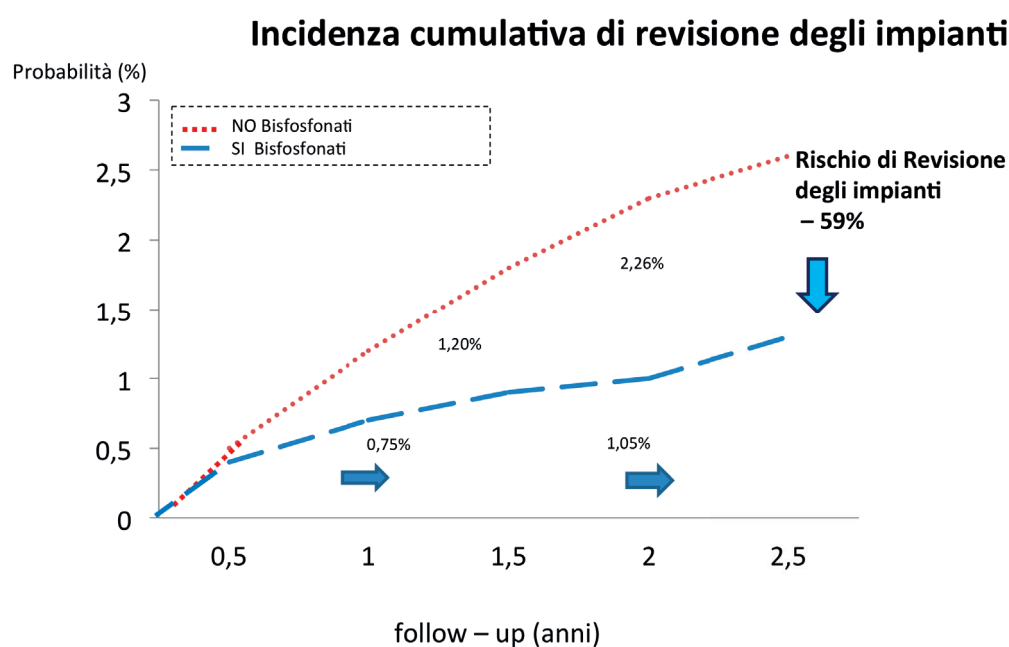
radiografiche particolarmente complesse (analisi di radioisterometria o analisi di laboratorio relative all'osteolisi) e difficili da interpretare per predire la sopravvivenza degli impianti a lungo-termine. In alternativa la revisione dell'impianto può rappresentare invece un forte outcome con ovvie implicazioni cliniche per il paziente. In due ampi studi di popolazione retrospettivi è stato analizzato l'effetto dei BP proprio sul rischio di revisione nei pazienti sottoposti ad artroplastica, ottenendo risultati particolarmente promettenti e interessanti.

Il primo lavoro ha utilizzato i data-base dal 1996 al 2006 provenienti dai medici di medicina generale relativi alla popolazione del Regno Unito, dopo intervento di artroplastica di anca o ginocchio. Dall'analisi emerge che i BP si associano ad un significativo miglioramento del tempo di sopravvivenza delle protesi tanto che, dopo 5 anni di follow-up, la durata dell'impianto appare due volte superiore a quella dei pazienti non-trattati.¹⁷ Nella stessa popolazione è stato anche osservato che i pazienti candidati ad artroplastica presentano un rischio di frattura complessivo (a livello vertebrale, polso e omero), analogo a quello dei controlli nel periodo precedente l'intervento. Dopo l'impianto invece il profilo di rischio fratturativo dei pazienti operati si modifica aumentando fino al 25%. I BP sono apparsi in grado di ridurre questo rischio di frattura del 44% in prevenzione primaria e del 52% nei pazienti con pregresse fratture.¹⁸

Il secondo studio di popolazione retrospettivo più recente è stato condotto utilizzando il registro sanitario nazionale danese dal 1998 al 2007 relativamente ai pazienti sottoposti a intervento di revisione.¹⁹ È stato osservato che nel gruppo di soggetti messi in terapia con bisfosfonati per os dopo protesi totale di anca o ginocchio, il rischio di revisione degli impianti si riduce in maniera significativa del 59% (Figura 2). L'effetto protettivo risulta evidente tuttavia soltanto nei pazienti con elevata aderenza alla terapia con BP e che permangono in trattamento per almeno un anno.

Infine la durata del trattamento condiziona la durata degli impianti di protesi.

Fig. 2



da Prieto-Alhambra Arthritis & Rheumatology 2014

Questi dati appaiono fortemente incoraggianti e necessitano di essere testati in trial randomizzati controllati disegnati ad hoc, per confermare un rapporto di causalità nell'associazione tra l'utilizzo dei BP e la sopravvivenza degli impianti dopo artroplastica di anca o ginocchio.

TERIPARATIDE

Si pone come farmaco potenzialmente in grado di migliorare l'osteointegrazione e la stabilizzazione degli impianti. Teriparatide deriva dall'ormone paratiroideo. È indicato nell'osteoporosi severa e nell'osteoporosi cortisonica di entrambi i sessi e si somministra giornalmente per via sottocutanea. Teriparatide rappresenta il primo

agente anabolico per il trattamento dell'osteoporosi in grado di aumentare la massa ossea di tutte le superfici ossee incluso l'osso trabecolare, sia a livello endostale che periostale.²⁰

L'ipotesi di un suo utilizzo si basa sul fatto che un miglioramento della densità minerale ossea che si verifica localmente all'impianto possa fornire un miglior supporto per la fissazione dell'impianto e che, quindi, possa contrastare la tendenza al riassorbimento osseo, spostando l'equilibrio metabolico verso un aumento dell'attività osteoblastica, che consente di aumentare la stabilità dell'impianto.

Teriparatide può rivelarsi un approccio importante nel promuovere l'integrazione intraossea delle protesi non cementate in particolare nei pazienti con osteoporosi associata a scadente qualità dell'osso.

Resta da dimostrare se questo effetto positivo sia davvero in grado di modificare in meglio la storia della protesi e in particolare la sua efficienza e durata nel tempo. Sono tuttora in corso studi sull'utilizzo del teriparatide nell'artroprotesi.

In un modello di studio sul cane, la somministrazione di teriparatide nel post-operatorio, è risultata in grado di aumentare dopo 2-4 settimane lo spessore dell'osso trabecolare e la densità minerale ossea nelle aree attorno all'impianto, migliorando la fissazione degli impianti.²¹

Sono stati riportati i risultati di due casi clinici in cui è descritta una significativa riduzione del loosening asettico secondario agli impianti protesici d'anca, dopo terapia con teriparatide.²²

È stato esaminato retrospettivamente il caso di un paziente affetto da osteoporosi e loosening asettico da artroprotesi d'anca eseguita 6 anni prima per frattura di femore.²² Due anni di trattamento con teriparatide hanno consentito un significativo miglioramento clinico di importante sintomatologia dolorosa localizzata alla coscia, associato a un discreto recupero della funzionalità articolare. A livello radiologico a seguito della formazione di nuovo osseo nello spazio tra l'impianto e la superficie endostale si evidenziava la scomparsa dei segni radiologici di loosening e al controllo scintigrafico risultava un decremento del tracciante patologico con risoluzione del quadro di cotiloidite. Questi dati sono suggestivi per l'utilizzo di teriparatide non solo nel trattamento e riduzione dell'osteolisi, ma anche come potenziale alternativa al reimpianto di protesi, che è un intervento chirurgico gravato da un rischio elevato di morbidità e mortalità.

Recentemente Zati²³ ha riportato un caso di loosening asettico in un paziente con artroplastica totale non cementata di anca e candidato a un re-impianto di protesi. L'immagine radiologica evidenziava un quadro esteso di loosening periprotetico e una marcata riduzione dello spessore corticale del femore. Teriparatide somministrato per otto mesi ha consentito un recupero dei valori di BMD trabecolare e corticale valutati con la tomografia computerizzata a livello periprotetico, e la stabilizzazione finale della protesi. In particolare nella zona della diafisi femorale si è osservata la ricostituzione della continuità corticale. A livello clinico si evidenziava già dopo un mese una significativa riduzione del dolore con recupero completo della funzionalità articolare a fine trattamento.

DENOSUMAB

Nell'osteolisi periprotetica è stata evidenziata anche un'interrelazione delle citochine della flogosi e chemochine col sistema RANKL/RANK/OPG che può rappresentare il razionale per l'impiego di farmaci come il denosumab.

Denosumab è un anticorpo umano che riduce il riassorbimento dell'osso, prevenendo l'interazione tra RANK e il RANKL ligando che promuove la differenziazione degli osteoclasti e il riassorbimento dell'osso. Sebbene il suo effetto terapeutico nel loosening asettico periprotetico non sia ancora stato studiato, dagli studi emerge la possibilità di benefici teorici nel prevenire e trattare l'osteolisi.

Si ritiene che il sistema RANKL/RANK/OPG osteoprotegerina sia strettamente legato all'osteolisi indotta dalle microparticelle di polietilene.²⁴ Il RANKL è responsabile del riassorbimento mediato dagli osteoclasti, mentre l'OPG legandosi al RANKL inibisce l'osteoclastogenesi e il riassorbimento osseo. Diversi studi hanno dimostrato che citochine e chemochine possono giocare ruoli importanti nell'osteolisi periprotetica e avere anche interrelazioni con il sistema RANKL/RANK/OPG.²⁵

Nell'osteolisi periprotetica dopo esposizione alle particelle di polietilene, gli osteoblasti stromali e i macrofagi

del microambiente periprotetico possono produrre citochine infiammatorie IL-6, IL-8 e chemochine interferon- γ (MIG), interferon- γ -inducible protein (IP-10), monocyte chemoattractant protein (MCP-1). IL-6 e IL-8 stimolano l'osteoclastogenesi e il riassorbimento dell'osso direttamente o indirettamente attraverso l'induzione dell'espressione del RANKL delle cellule osteoblastiche stromali e della riduzione del rapporto OPG/RANKL. IP-10 può indurre il rilascio di enzimi osteolitici. MIG e MCP-1 inducono il reclutamento di un aumentato numero di osteoclasti e cellule della flogosi, macrofagi e linfociti nel tessuto periprotetico. Tutto ciò consente un incremento nella produzione di IL-6 e IL-8 ed del riassorbimento osseo.

È stato dimostrato che i pazienti sottoposti a revisione della protesi per loosening rispetto al gruppo di controllo hanno livelli più elevati di RANKL, IL-6, IL-8, IL-10, IP-10, MCP-1, MIG e ridotti livelli di OPG/RANKL nel liquido sinoviale.²⁴ È stata inoltre individuata una correlazione positiva tra tutte queste citochine della flogosi e le chemochine con il RANKL nel liquido sinoviale e con l'espressione del RANKL nelle cellule osteoblastiche stromali.

In base a questi risultati è suggestivo concludere che le microparticelle di polietilene possono indurre un'over-espressione nel microambiente periprotetico di tutti questi fattori da parte degli osteoblasti stromali e dei macrofagi, agendo in maniera indipendente o sinergica con il risultato finale del loosening periprotetico nelle artroplastiche totali. Dall'altro lato gli osteoblasti e i macrofagi possono produrre anche citochine infiammatorie come IL-10, che rappresenta un meccanismo di self-protezione comunque non sufficiente per contrastare l'osteolisi periprotetica.

RUOLO DELLA VITAMINA D

La vitamina D è essenziale per lo scheletro e la riparazione delle fratture e verosimilmente per il mantenimento della forza muscolare.

È necessario che i livelli di vitamina D siano adeguati per prevenire l'iperparatiroidismo secondario responsabile di ulteriore perdita ossea. Relativamente agli interventi di artroplastica si pone la questione se livelli preoperatori ottimali di vitamina D possano facilitare la riabilitazione o prevenire le cadute nel postoperatorio.

In realtà il riconoscimento di un potenziale effetto della vitamina D risulta enfatizzato dalle osservazioni sulla prevalenza del deficit di vitamina D. Uno studio retrospettivo su un'ampia casistica di soggetti candidati a intervento di protesi ha evidenziato un deficit di vitamina D (< 50 nmol/l) nel 40% dei pazienti²⁶ e da uno studio prospettico è emerso che bassi livelli di vitamina D possono associarsi a una più rapida progressione dell'artrosi alle ginocchia.²⁷

Una recente review²⁸ riporta che il dosaggio giornaliero di 800-1000 U/dì di vitamina D può migliorare la forza muscolare, l'andatura e l'equilibrio nella popolazione anziana, anche se supplementi di vitamina D (150.000 u ogni 3 mesi per 9 mesi) non sembrano più efficaci del placebo sulla riduzione delle cadute o sulla forza muscolare.²⁹

RACCOMANDAZIONI

Dalle evidenze degli studi derivano alcune raccomandazioni).^{12,17-19,30}

Per ogni paziente candidato ad artroplastica è importante valutare i relativi fattori di rischio di osteoporosi, controllando l'adeguatezza dell'apporto di calcio e della vitamina D, nonché l'assunzione di farmaci associati alla perdita di massa ossea (es. cortisonici, inibitori di pompa protonica, inibitori dell'aromatasi e altri).^{12,17-19,30}

Nei pazienti ad elevato rischio di frattura per fattori clinici, può essere di utilità eseguire anche l'esame densitometrico e valutare l'avvio di una terapia specifica con bisfosfonati o considerare altri farmaci, al fine di promuovere l'osteointegrazione degli impianti cementati e ridurre il rischio di fratture periprotetiche e delle fratture postoperatorie in generale.

La raccomandazione ulteriore è che nei pazienti già in trattamento con bisfosfonati, non venga stoppata la terapia in previsione di un intervento di protesi.

BIBLIOGRAFIA

1. Trevisan C, Bigoni M, Randelli G, Marinoni EC, Peretti G, Ortolani S. Periprosthetic bone density around fully hydroxyapatite coated femoral stem. *Clin Orthop Relat Res.* 1997;340:109-117.
2. Venesmaa PK, Kröger HP, Miettinen HJ, et al. Monitoring of periprosthetic BMD after uncemented total hip arthroplasty with dual energy X-ray absorptiometry--a 3-year-follow-up study. *J Bone Miner Res.* 2001;16:1056-1061.
3. Kim K, Kim YH, Park WM, et al. Stress concentration near pin holes associated with fracture risk after computer navigated total knee arthroplasty. *Comput Aided Surg.* 2010;15:98-103.
4. Lee DH, Padhy D, Lee SH, et al. Osteoporosis affects component positioning in computer navigation-assisted total knee arthroplasty. *Knee.* 2012;19:203-207.
5. Furnes O, Lie SA, Hespehaug B. Hip disease and the prognosis of total hip replacement. A review of 53,698 primary total hip replacements reported to the Norwegian Arthroplasty Register 1987-99. *J Bone Joint Surg Br.* 2001;83:579-586.
6. Cook RE, Jenkins PJ, Walmsley PJ, et al. Risk factors for periprosthetic fractures of the hip: a survivorship analysis. *Clin Orthop Relat Res.* 2008;466:52-1656.
7. Sundfeldt M, Carlsson LV, Johansson CB, et al. Aseptic loosening, not only a question of wear: a review of different theories. *Acta Orthop.* 2006;77:177-197.
8. Purdue PE, Koulouvaris P, Nestor BJ, et al. The Central Role of Wear Debris in Periprosthetic Osteolysis. *HSS J.* 2006;2:102-113.
9. Kadoya Y, Kabayashi A, Ohashi H. Wear and osteolysis in total joint replacements. *Acta Orthop Scand Suppl.* 1998;278:1-16.
10. Wang ML, Sharkey PF, Tuan RS. Particle bioreactivity and wear-mediated osteolysis. *J Arthroplasty.* 2004;19:1028-1038.
11. Bhandari M, Bajammal S, Guyatt GH, et al. Effect of bisphosphonates on periprosthetic bone mineral density after total joint arthroplasty. A meta-analysis. *J Bone Joint Surg Am.* 2005;87:293-301.
12. Lin T, Yan SG, Cai XZ, et al. Bisphosphonates for periprosthetic bone loss after joint arthroplasty: a meta-analysis of 14 randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2012;23:1823-1834.
13. Trevisan C, Ortolani S, Romano P, et al. Decreased periprosthetic bone loss in patients treated with clodronate: a 1-year randomized controlled study. *Calcified Tissue Int.* 2010;86:436-446.
14. Arabmotlag M, Pilz M, Warzecha J, et al. Changes of femoral periprosthetic bone mineral density 6 years after treatment with alendronate following total hip arthroplasty. *J Orthop Res.* 2009;27:183-188.
15. Wang CJ, Wang JW, Ko JY, et al. Three-Year Changes in Bone Mineral Density Around the Knee After a Six-Month Course of Oral Alendronate Following Total Knee Arthroplasty. A Prospective, Randomized Study. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88:267-272.
16. Muratore M, Quarta E, Quarta L, et al. Ibandronate and cementless total hip arthroplasty: densitometric measurement of periprosthetic bone mass and new therapeutic approach to the prevention of aseptic loosening. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2012;9:50-55.
17. Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Judge A, et al. Association between bisphosphonate use and implant survival after primary total arthroplasty of the knee or hip: population based retrospective cohort study. *BMJ.* 2011;343:d7222.
18. Prieto-Alhambra D, Javaid MK, Judge A, et al. Bisphosphonate use and risk of post-operative fracture among patients undergoing a total knee replacement for knee osteoarthritis: a propensity score analysis. *Osteoporos Int.* 2011;22:1555-1571.
19. Prieto-Alhambra D, Lalmohamed A, Abrahamsen B, et al. Oral bisphosphonate use and total knee/hip implant survival: validation of results in an external population-based cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:3233-3240.
20. Friedl G, Tumer RT, Evans GL, et al. Intermittent parathyroid hormone (PTH) treatment and age-dependent effects on rat cancellous bone an mineral metabolism. *J Orthop Res.* 2007;25:1454-1464.
21. Dugaard H. The influence of parathyroid hormone treatment on implant fixation. *Dan Med Bull.*

2011;58:B4317.

22. Oteo-Alvaro A, Matas JA, Alonso-Farto JC. Teriparatide (rh[1-34] PTH) improved osteointegration of a hemiarthroplasty with signs of aseptic loosening. *Orthopedics*. 2011;34:e574-577.
23. Zati A, Sarti D, Malaguti MC, et al. Teriparatide in the treatment of a loose hip prosthesis. *J Rheumatol*. 2011;38:778-780.
24. Wang CT, Lin YT, Chiang BL, et al. Over-expression of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL), inflammatory cytokines, and chemokines in periprosthetic osteolysis of loosened total hip arthroplasty *Biomaterials* 2010;31:77-82.
25. Granchi D, Pellacani A, Spina M, et al. Serum levels of osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand as markers of periprosthetic osteolysis. *J Bone Joint Surg*. 2006;88:1501-1509.
26. Bogunovic L, Kim AD, Beamer BS, et al. Hypovitaminosis D in patients scheduled to undergo orthopedic surgery: a single-center analysis. *J Bone Joint Surg Am*. 2010;92:2300-2304.
27. Bergink AP, Uitterlinden AG, Van Leeuwen JP, et al. Vitamin D status, bone mineral density, and the development of radiographic osteoarthritis of the knee: The Rotterdam Study. *J Clin Rheumatol*. 2009;15:230-237.
28. Rossini M, Gatti D, Viapiana O, et al. Vitamin D and rheumatic diseases. *Reumatismo* 2014;66:167-185.
29. Glendenning P, Zhu K, Inderjeeth C, et al. Effects of three monthly oral 150,000 UI cholecalciferol supplementation on falls, mobility and muscle strength in older postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2011;27:170-176.
30. Russell LA. Osteoporosis and Orthopedic Surgery: Osteoporosis and Orthopedic Surgery: Effect of Bone Health on Total Joint Arthroplasty Outcome. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15:371.

LE OSTEOPOROSI FARMACO INDOTTE

Luigi Gennari

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

INTRODUZIONE

Nell'ambito delle cause secondarie di osteoporosi le forme farmaco-indotte rappresentano un importante capitolo. Oltre ai ben noti effetti negativi dei corticosteroidi a livello scheletrico (legati essenzialmente ad un'azione diretta che determina una riduzione dell'attività e del numero di osteociti ed osteoblasti, con conseguente compromissione della neoformazione ossea) [1], numerosi altri farmaci sono stati più recentemente associati ad un incremento del rischio di frattura (**Tabella 1**). Tra questi gli inibitori di pompa protonica, gli antiepilettici, gli inibitori del *reuptake* della serotonina, gli inibitori dell'aromatasi e la terapia da deprivazione androgenica rappresentano senza dubbio un importante problema, visto il loro ampio impiego nella popolazione in età evolutiva. Gli effetti scheletrici di questi farmaci sono stati oggetto di numerosi approfondimenti nel corso degli ultimi anni e verranno affrontati in dettaglio in questo capitolo.

INIBITORI DI POMPA PROTONICA

Gli inibitori di pompa protonica (PPI) sono composti ampiamente utilizzati per le patologie del tratto gastrointestinale superiore. Il loro impiego a lungo termine è particolarmente frequente nei soggetti anziani e quindi a maggior rischio di osteoporosi, tanto che rappresentano ad oggi la classe di farmaci più utilizzata nella popolazione geriatrica. Nonostante i PPI siano generalmente ben tollerati, numerosi studi osservazionali suggeriscono che l'utilizzo di questi farmaci possa essere associato ad una aumentata fragilità scheletrica [2-5], tanto che, a partire dal 2010 la US Food and Drug Administration ha rivisto le note in scheda tecnica per i PPI includendo informazioni sul potenziale rischio di fratture. Ad oggi, comunque, il meccanismo con cui i PPI aumentano il rischio di frattura non è noto e potrebbe essere legato a molteplici effetti. Studi in vitro sulle cellule ossee suggeriscono infatti che tali composti determinino una inibizione della pompa protonica a livello dell'orletto striato degli osteoclasti provocando quindi una riduzione dell'attività osteoclastica e del turnover osseo [6]. Questo effetto potrebbe comunque essere controbilanciato dagli effetti a livello gastrico, dove i PPI, sopprimendo la secrezione acida, riducono l'assorbimento intestinale di numerose sostanze (ad esempio la vitamina B12) ma soprattutto di calcio, causando quindi un conseguente incremento del riassorbimento osseo [7].

Ad oggi, la maggior parte degli studi che hanno valutato le possibili correlazioni fra utilizzo di PPI e densità minerale ossea (BMD) non hanno dimostrato significative associazioni, suggerendo che tali composti possano influenzare altre caratteristiche della resistenza scheletrica [8, 9]. Al contrario, sebbene alcuni studi non abbiano dimostrato effetti significativi [8], gran parte delle ricerche condotte in popolazioni di etnie differenti hanno dimostrato che l'utilizzo dei PPI, soprattutto se a lungo termine, si associa ad un considerevole incremento del rischio di fratture vertebrali (40-60%) o di femore (20-62%) [10]. Infatti, mentre l'utilizzo a breve termine di questi composti non determina incrementi significativi nell'incidenza di nuove fratture, è stato stimato che l'assunzione per più di un anno conferisce un incremento del rischio relativo pari a circa 1.44, raggiungendo il valore di 4.55 per trattamenti di 7 o più anni [2,11,12]. Un simile effetto è stato più recentemente dimostrato in maniera prospettica in un ampio campione di popolazione Australiana. In tale studio, parallelamente ad un incremento dell'incidenza di fratture i soggetti che facevano terapia a lungo termine con PPI dimostravano anche una maggiore facilità alle cadute [13]. Pertanto, il rischio di frattura legato all'utilizzo dei PPI sembra essere dipendente dalla durata della terapia e potrebbe essere in parte legato ad un incremento del rischio di cadute. Un possibile effetto dose-dipendente di questi farmaci è invece difficilmente quantificabile a causa di una diversa e non confrontabile definizione di dose tra i diversi studi. In alcuni casi è stato dimostrato che il rischio di frattura possa essere maggiore per le alte dosi rispetto alle basse dosi [14]. Tuttavia, una recente meta-analisi ha mostrato un'aumentata incidenza di fratture di femore sia con le basse che con le alte dosi di PPI [15]. Altre meta-analisi che hanno analizzato più di un milione

di pazienti in trattamento hanno confermato che l'utilizzo dei PPI, ma non degli antagonisti del recettore dell'istamina di tipo 2 (H2 bloccanti), si associa ad una maggiore incidenza di fratture vertebrali e di femore [4, 16]. Fortunatamente, il rischio di frattura sembra ridursi progressivamente a partire dal momento della sospensione del trattamento [12]; inoltre potrebbe essere maggiore nei fumatori, probabilmente a causa di un effetto sinergistico e negativo sull'assorbimento intestinale del calcio [17].

Sebbene non sono stati ancora pubblicati studi prospettici per valutare l'effetto dei bisfosfonati sul rischio di frattura indotto dai PPI, alcuni studi suggeriscono che i pazienti che assumono sia bisfosfonati che PPI presentano un ulteriore incremento del rischio di frattura rispetto a quelli che utilizzano solo PPI [18-20]. A tale riguardo, in un ampio studio di popolazione su 24.710 casi e 98.642 controlli di età superiore a 65 anni, il rischio relativo di frattura di femore correlato all'utilizzo dei PPI era pari a 1.3 ed incrementava a 1.7 nei pazienti che assumevano sia bisfosfonati che PPI [19]. Tale differenza era presente anche dopo correzione per l'utilizzo di altre terapie (come glucocorticoidi, warfarin, farmaci antiepilettici, antidepressivi e altri) e per tutte quelle patologie associabili con un quadro di osteoporosi secondaria. È comunque plausibile che i soggetti in trattamento con bisfosfonati fossero a maggior rischio di frattura rispetto a quelli non trattati. Un analogo studio di popolazione ha recentemente esaminato i fattori predittivi per fratture in chi assumeva o meno bisfosfonati per più di 6 mesi in una coorte spagnola di 5 milioni di soggetti. Anche in questo caso l'utilizzo di PPI si associava ad un maggior rischio di frattura in coloro che assumevano contemporaneamente terapia con bisfosfonati, con un rischio relativo di 1.2 [21].

Sulla base di tutte queste evidenze, l'utilizzo a lungo termine dei PPI dovrebbe essere attentamente valutato, particolarmente in soggetti che presentano un elevato rischio di frattura. Quando necessario, tali composti dovrebbero essere somministrati per il più breve tempo possibile e, in caso di utilizzo continuativo, dovrebbe essere raccomandata la supplementazione con composti a base di calcio e vitamina D ed un monitoraggio del rischio di frattura.

ANTIEPILETTICI

Questi composti, che comprendono varie classi farmacologiche, sono oggi ampiamente utilizzati non solo per il trattamento dell'epilessia (che colpisce circa 50 milioni di persone in tutto il mondo) ma anche per il trattamento dell'emicrania, di alcuni disordini psichiatrici, per il dolore cronico e per alcune neuropatie. Il loro impiego è stato associato a riduzioni della BMD sia in casistiche di donne in postmenopausa che negli uomini con più di 65 anni [22-24]. Inoltre, gli effetti negativi di questi farmaci sul metabolismo osseo (in particolare della fenitoina) sono stati dimostrati anche in pazienti in età giovanile [25].

Ad oggi esistono diverse teorie circa i meccanismi di perdita di massa ossea legata agli antiepilettici. I composti che utilizzano il sistema enzimatico del citocromo P450, come la fenitoina, il fenobarbitale e la carbamazepina, accelerano l'inattivazione della vitamina D con conseguente riduzione del riassorbimento intestinale del calcio, iperparatiroidismo secondario e perdita di massa ossea [26]. Inoltre, studi su modelli animali suggeriscono un effetto inibitorio diretto della fenitoina sulla proliferazione degli osteoblasti, con riduzione dei livelli di osteocalcina carbossilata e inibizione della mineralizzazione ossea [27, 28]. Non è invece chiaro come gli antiepilettici "non enzimatici" possano ridurre la BMD ed aumentare il rischio di frattura. Tuttavia, l'acido valproico è stato associato allo sviluppo di ipofosfatemia secondaria a sindrome di Fanconi e sembra possedere un effetto antiandrogenico, così come la carbamazepina [29, 30].

Tutti i farmaci antiepilettici, sia gli induttori enzimatici (fenitoina, fenobarbitale, carbamazepina) che quelli senza effetto enzimatico, quali il valproato, sono stati comunque associati a fragilità scheletrica e conseguente aumento del rischio di fratture osteoporotiche [27, 31-35]. Una prima meta analisi ha evidenziato che l'utilizzo di tali farmaci determina un significativo incremento del rischio di frattura, con un rischio relativo pari a 2.2 (95% CI 1,9-2,5) [36]. L'effetto negativo di questi composti a livello scheletrico sembra inoltre legato alla durata ed alla dose cumulativa. Anche i farmaci antiepilettici di più recente introduzione, tra cui topiramato, gabapentin e lamotrigina, sono stati associati ad un'augmenta incidenza di fratture [24, 35]. Una più recente meta-analisi che ha incluso 22 studi ha confermato un aumento significativo delle comuni fratture osteoporotiche sia in caso di trattamento con gli antiepilettici induttori enzimatici che con gli altri composti [37]. In tale analisi, comunque, il più alto rischio di frattura è stato riscontrato con l'utilizzo di fenobarbital, fenitoina e topiramato, mentre acido valproico, gabapentin, lamotrigina e carbamazepina non hanno mostrato effetti

particolarmente significativi sul rischio di frattura, se analizzati singolarmente. Tuttavia, studi a lungo termine su ampie casistiche sarebbero necessari per valutare in maniera più approfondita il rischio di frattura dei singoli trattamenti con i farmaci antiepilettici. Analogamente, le indicazioni basate sull'evidenza relative alla prevenzione, allo screening, al monitoraggio e al trattamento della fragilità scheletrica associata all'impiego di questi composti sono ad oggi limitate. In base ai dati disponibili, è tuttavia raccomandabile una valutazione dei livelli sierici di 25-idrossi-vitamina D prima del trattamento ed eventuali monitoraggio periodico durante la terapia con antiepilettici, al fine di assicurare un adeguato stato vitaminico D [38]. È stato stimato che i pazienti trattati con farmaci antiepilettici non induttori enzimatici in genere richiedono 1000-1200 UI / die di vitamina D, mentre quelli che assumono farmaci antiepilettici con effetto enzimatico necessitano di 2000-4000 UI / die per mantenere adeguati livelli di vitamina D [39-40]. È inoltre raccomandata un'adeguata integrazione di calcio. Infine, quando non sussistono controindicazioni, i pazienti con epilessia dovrebbero essere incoraggiati a svolgere attività fisica. Quando richiesto, in relazione ai valori di BMD e alla presenza di ulteriori fattori di rischio, può essere considerato l'utilizzo con composti ad attività antirassorbitiva quali i bisfosfonati. A tale riguardo, un recente studio prospettico randomizzato su 80 uomini in età evolutiva affetti da epilessia in trattamento cronico con farmaci antiepilettici (principalmente fenitoina, fenobarbitale, valproato, e carbamazepina) ha dimostrato che l'utilizzo del risedronato (35 mg/die) è superiore alla sola supplementazione con calcio e vitamina D nel migliorare i valori di BMD e prevenire le fratture [41]. Un effetto analogo di questo aminobisfosfonato è stato mostrato per quanto riguarda l'incremento di BMD in bambini con paralisi cerebrale in terapia cronica con antiepilettici [42]. Ulteriori studi randomizzati a carattere prospettico su più ampie casistiche sarebbero necessari per validare l'utilizzo profilattico dei bisfosfonati o di altri composti ad attività antirassorbitiva in coloro che assumono antiepilettici, e particolarmente nei pazienti più giovani.

INIBITORI SELETTIVI DEL REUPTAKE DELLA SEROTONINA (SSRI)

Gli inibitori selettivi del *reuptake* della serotonina (SSRI) tra cui la fluoxetina, la sertralina, la paroxetina, la fluvoxamina ed il citalopram, così come la serotonina e gli inibitori del *reuptake* della noradrenalina (SNRI), come la duloxetina, sono composti ampiamente prescritti per il trattamento della depressione, dei disturbi d'ansia, della sindrome premestruale, della neuropatia periferica, della fibromialgia e del dolore cronico. Diversi studi hanno dimostrato che i SSRI riducono la resistenza scheletrica ed incrementano il rischio di frattura [43-46]. Recenti meta analisi sembrano confermare ulteriormente questa associazione, evidenziando un rischio relativo di frattura variabile da 1.69 (95% CI 1,51-1,90) a 1.73 (95% CI 1,51-1,9) per l'utilizzo di questi composti [47, 48], che appare maggiore a livello del femore e dei distretti non vertebrali rispetto a quanto osservato a livello del rachide [49]. Inoltre, l'effetto dei SSRI sulla fragilità scheletrica sembra essere dipendente dal dosaggio e, in misura minore, dalla durata del trattamento, con effetti a breve termine (già evidenti entro 6 settimane) e a lungo termine (con ulteriore incremento del rischio di frattura per trattamenti prolungati per più di 3-5 anni) [46, 48]. Alcuni studi hanno riportato che l'aumento del rischio di frattura associato ai SSRI è maggiore nelle donne in post-menopausa e negli uomini anziani [44, 46]. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un ampio studio longitudinale della durata di 10 anni che ha esaminato l'insorgenza di fratture in pazienti di età superiore ai 50 anni che assumevano terapia con SSRI e SNRI, appartenenti alla coorte del "Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos)" [50]. In tale analisi, l'utilizzo di SSRI e SNRI era associato ad un incremento delle fratture da fragilità con un hazard ratio (HR) pari a 1.88 (95% CI 1.48-2.39). Questa associazione si manteneva significativa (HR 1.69; CI 95% 1.32-2.14) anche dopo correzione per numerose variabili, incluse l'età, il sesso, il fumo di sigaretta, le comorbidità (valutate tramite Charlson score), il numero di cadute ed i valori basali di BMD del collo femorale e del rachide lombare.

Da un punto di vista fisiopatologico, l'effetto dei SSRI sulla neoformazione ed il riassorbimento osseo è sicuramente complesso e non completamente chiarito. I recettori della serotonina si trovano sia sugli osteoblasti che sugli osteoclasti e regolano l'omeostasi scheletrica attraverso vie di segnale endocrine, autocrine, o paracrine, oppure vie di segnale neuronali mediate dalla serotonina. La serotonina è inoltre prodotta a livello gastro-intestinale da parte delle cellule enterocromaffini e variazioni nella sua produzione potrebbero esercitare un effetto importante sul metabolismo osseo [51]. Sorprendentemente, le fratture legate all'assunzione di SSRI si verificano anche in assenza di significativa riduzione della BMD, suggerendo che questi composti possano avere effetti su molteplici componenti della resistenza scheletrica [47].

Non ci sono ad oggi linee guida pubblicate sulla prevenzione od il trattamento della perdita ossea indotta

dai SSRI, così come dati in letteratura che supportino l'utilizzo dei bisfosfonati od altri composti utilizzati per la terapia dell'osteoporosi per prevenire il rischio di frattura legato ai SSRI.

INIBITORI AROMATASI

Gli inibitori dell'aromatasi vengono ampiamente utilizzati nella donna come terapia adiuvante per il trattamento del carcinoma mammario positivo per il recettore estrogenico. Questi composti risultano infatti superiori al tamoxifene in termini di efficacia (soprattutto per la sopravvivenza libera da malattia) senza il rischio di importanti eventi avversi quali l'iperplasia o il cancro endometriale, e gli eventi cerebrovascolari o tromboembolici venosi. Agiscono bloccando l'attività dell'enzima aromatasi (appartenente alla famiglia del citocromo P-450), responsabile della produzione di estrogeni a partire da precursori androgenici a livello di vari tessuti (incluso il tessuto osseo). La loro efficacia è legata al fatto che la maggior parte dei carcinomi mammari esprimono un'attività aromatasica che condiziona fortemente i livelli intratumorali di estrogeni (giustificando una concentrazione di estrogeni all'interno del tessuto tumorale, superiore talora di 10 volte ai valori plasmatici). Tuttavia, al contrario del tamoxifene che, in quanto appartenente alla classe dei SERMs, esercita un effetto estrogenico a livello scheletrico, gli inibitori dell'aromatasi, inducono una sostanziale riduzione dei livelli circolanti di estrogeni (con valori al di sotto di quanto normalmente si osserva in menopausa) con conseguente perdita di massa ossea [52]. Vengono classificati in inibitori di tipo 1 (inattivatori enzimatici steroidei, analoghi dell'androstenedione, che si legano irreversibilmente all'enzima) ed in inibitori di tipo 2 (inibitori enzimatici a struttura non steroidea, che si legano reversibilmente al gruppo eme dell'enzima). I composti maggiormente utilizzati sono l'exemestane appartenente agli inibitori di tipo 1, e l'anastrozolo ed il letrozolo che sono invece inibitori di tipo 2.

Gli effetti negativi scheletrici degli inibitori dell'aromatasi sembrano essere presenti per entrambi le classi. Sia il letrozolo che l'anastrozolo incrementano il turnover osseo, riducono i valori di BMD e si associano ad un incremento del rischio di frattura di circa il 40% in donne in menopausa con tumore mammario rispetto al trattamento con tamoxifene [53, 54]. Il loro effetto negativo sullo scheletro perdura per tutta la durata del trattamento e permane anche successivamente alla sospensione della terapia. Il rischio di frattura sembra inversamente correlato ai valori di BMD al momento del trattamento e ai livelli circolanti di estradiolo; inoltre la prevalenza di fratture sembra essere maggiore nelle donne che iniziano il trattamento in età perimenopausale o entro i primi anni di menopausa. Analogamente a quanto osservato per gli inibitori di tipo 2, anche l'utilizzo di exemestane è stato associato a riduzione della BMD ed incremento del rischio di frattura. L'interpretazione di questi studi è comunque ostacolata dal fatto che l'effetto degli inibitori dell'aromatasi su rischio di frattura non è stato paragonato al placebo ma al gruppo in trattamento con tamoxifene, che esercita un effetto debolmente positivo a livello osseo. I dati provenienti da un singolo studio che ha confrontato la terapia con letrozolo al placebo non hanno evidenziato differenze significative sul rischio di frattura, anche se in tal caso tutte le donne reclutate avevano fatto terapia con tamoxifene nei 5 anni precedenti [55]. Al contrario, il trattamento con exemestane per 5 anni in donne che avevano precedentemente fatto terapia con tamoxifene è stato associato ad un incremento del rischio di frattura rispetto al gruppo di donne che aveva proseguito il tamoxifene [56].

Nel corso degli ultimi anni sono stati effettuati alcuni *trials* clinici sull'efficacia della terapia con bisfosfonati od altri inibitori del riassorbimento osseo in donne in terapia adiuvante con inibitori dell'aromatasi per neoplasia mammaria. Sia i bisfosfonati (risedronato 35 mg alla settimana per via orale o acido zoledronico 4 mg per via endovenosa ogni 6 mesi) che il denosumab (60 mg per via sottocutanea ogni 6 mesi) si sono dimostrati efficaci nel ridurre la perdita di massa ossea associata all'utilizzo degli inibitori dell'aromatasi, mentre non sono ad oggi disponibili dati precisi sulla prevenzione delle fratture [52]. Relativamente all'acido zoledronico, la sua efficacia a livello scheletrico è stata dimostrata sia quando viene impiegato simultaneamente agli inibitori dell'aromatasi sia quando viene somministrato successivamente alla terapia con i suddetti composti [57-59]. L'utilizzo di acido zoledronico in donne con neoplasia mammaria positiva per il recettore agli estrogeni in trattamento con inibitori dell'aromatasi ha inoltre dimostrato benefici extrascheletrici ritardando la ricorrenza della malattia neoplastica [60-62].

Relativamente alle indicazioni terapeutiche, le attuali linee guida raccomandano di eseguire una densitometria ossea in tutte le donne che iniziano la terapia con inibitori dell'aromatasi oltre ad un adeguato apporto di

calcio e vitamina D [63, 64]. Il trattamento con bisfosfonati o denosumab andrebbe riservato in caso di valori di T-score compatibili con osteoporosi (al di sotto di -2.5) o in caso di pregresse fratture di fragilità, indipendentemente dalla massa ossea. Alcune società scientifiche suggerirebbero invece una linea più aggressiva consigliando il trattamento anche con valori densitometrici nel *range* dell'osteopenia [65] oppure in tutte le donne al di sopra dei 75 anni di età che hanno uno o più fattori di rischio [63].

TERAPIA DA DEPRIVAZIONE ANDROGENICA

La terapia da deprivazione androgenica (ADT) utilizzata per il trattamento del carcinoma prostatico comprende diverse opzioni quali l'orchidectomia bilaterale, gli antiandrogeni (ciproterone acetato, flutamida o bicalutamida) o gli agonisti del GnRH. Quest'ultimi (utilizzati anche nella donna per il trattamento sindrome dell'ovaio policistico, dell'endometriosi, e del tumore della mammella in donne prima della menopausa) agiscono inibendo la produzione ipofisaria di gonadotropine ed inducono quindi uno stato di ipogonadismo che assomiglia alla menopausa nelle donne ed alla castrazione chimica negli uomini. Lo scopo finale della ADT per il trattamento del tumore prostatico è quello di bloccare la produzione androgenica limitando quindi l'effetto di questi ormoni a livello delle cellule tumorali della prostata. Tale terapia fornisce pertanto un beneficio in termini di sopravvivenza negli uomini con carcinoma prostatico invasivo o metastatico in quanto è in grado di ridurre la crescita tumorale. Parallelamente all'effetto antitumorale la ADT esercita un effetto negativo sull'omeostasi scheletrica in quanto viene a mancare l'effetto positivo degli androgeni e degli estrogeni (prodotti dall'aromatizzazione periferica degli androgeni) a livello del tessuto osseo [66]. Inoltre, l'incremento della massa grassa a scapito della massa magra e soprattutto della componente muscolare che si verifica in corso di ADT può contribuire ulteriormente all'incremento del rischio di frattura [67].

Generalmente, dopo l'inizio della ADT, si verifica una diminuzione della densità minerale ossea del 2-5% nel primo anno, mentre il rischio di fratture vertebrali e del femore aumenta fino al 20-50% a 5 anni [68, 69]. L'età del paziente, il tasso di riduzione della BMD, e la durata dell'esposizione alla ADT correlano significativamente con la prevalenza delle fratture [70, 71]. Una recente indagine effettuata su 50.000 uomini affetti da tumore prostatico ha dimostrato una maggiore incidenza di fratture in quelli che ricevevano ADT rispetto ai non trattati (19.4% vs, 12.6%), con un incremento del rischio relativo direttamente correlato al dosaggio e al numero di cicli di trattamento (prevalentemente analoghi del GnRH) [66].

Nel corso degli ultimi anni differenti trattamenti si sono dimostrati efficaci nel prevenire la riduzione della densità minerale ossea negli uomini in ADT per tumore prostatico. Tali terapie includono i bisfosfonati (alendronato, risedronato, pamidronato, acido zoledronico), alcuni SERMs (raloxifene e toremifene) ed il denosumab [72-76]. Tra questi, sia il toremifene (80 mg/die) che il denosumab (60 mg per via sottocutanea ogni 6 mesi) si sono dimostrati efficaci anche nella riduzione del rischio di fratture vertebrali [75, 76]. In base alle attuali raccomandazioni, tutti gli uomini in terapia con ADT dovrebbero effettuare una valutazione del rischio fratturativo, inclusa una densitometria ossea, all'inizio del trattamento e ripetere lo screening densitometrico entro 2 anni. La terapia con inibitori del riassorbimento osseo è generalmente indicata per i soggetti con valori di T score osteoporotici (inferiori a -2.5) e/o con pregresse fratture vertebrali o femorali [77]. Inoltre, le raccomandazioni più recenti consigliano comunque l'utilizzo di inibitori del riassorbimento anche in caso di valori densitometrici nel *range* dell'osteopenia quando, in relazione all'utilizzo dell'algoritmo del FRAX (fracture risk assessment tool), viene riscontrato un rischio di frattura a 10 anni superiore al 3% a livello femorale o al 20% per tutte le maggiori fratture osteoporotiche [77].

BIBLIOGRAFIA

1. Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A, et al. Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone*. 2004;34:593-598.
2. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-2953.
3. Yu EW, Blackwell T, Ensrud K, et al. Acid-suppressive medications and risk of bone loss and fracture in older adults. *Calcif Tissue Int*. 2008;83:251-259.
4. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int* 2006;79:76-83.
5. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008;179:319-326.
6. Tuukkanen J, Väänänen HK. Omeprazole, a specific inhibitor of H⁺-K⁺-ATPase, inhibits bone resorption in vitro. *Calcif Tissue Int*. 1986;38:123-125.
7. Recker RR. Calcium Absorption and Achlorhydria. *N Engl J Med*. 1985;313:70-73.
8. Targownik LE, Lix LM, Leung S, et al. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010;138:896-904.
9. Gray SL, LaCroix AZ, Larson J, et al. Proton pump inhibitor use, hip fracture, and change in bone mineral density in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med*. 2010;170:765-771.
10. Lau YT, Ahmed NN. Fracture risk and bone mineral density reduction associated with proton pump inhibitors. *Pharmacotherapy* 2012;32:67-79.
11. Roux C, Briot K, Gossec L, et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int*. 2009;84:13-19.
12. Corley DA, Kubo A, Zhao W, et al. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology*. 2010;139:93-101
13. Lewis JR, Barre D, Zhu K, et al. Long-term proton pump inhibitor therapy and falls and fractures in elderly women: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res*. 2014;29:2489-2497.
14. Yu E, Bauer S, Bain P, et al. Proton pump inhibitors and risk of fractures: a meta-analysis of 11 international studies. *Am J Med*. 2011;124:519-526.
15. Ngamruengphong S, Leontiadis G, Radhi S, et al. Proton pump inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1209-1218.
16. Kwok CS, Yeong JK, Loke YK. Meta analysis: risk of fractures with acid-suppressing medication. *Bone*. 2011;48:768-776.
17. Khalili H, Huang ES, Jacobson BC, et al. Use of proton pump inhibitors and risk of hip fracture in relation to dietary and lifestyle factors: a prospective cohort study. *BMJ* 2012;344:e372
18. Van Der Kallen J, Giles M, Cooper K, et al. A fracture prevention service reduces further fractures two years after incident minimal trauma fracture. *Int J Rheum Dis*. 2014;17:195-203.
19. Lee J, Youn K, Choi NK, et al. A population-based case-control study: proton pump inhibition and risk of hip fracture by use of bisphosphonate. *J Gastroenterol*. 2013;48:1016-1022.
20. De Vries F, Cooper AL, Cockle SM, et al. Fracture risk in patients receiving acid-suppressant medication alone and in combination with bisphosphonates. *Osteoporos Int*. 2009;20:1989-1998.
21. Prieto-Alhambra D, Pages-Castellà A, Wallace G, et al. Predictors of fracture while on treatment with oral bisphosphonates: a population-based cohort study. *J Bone Miner Res*. 2014;29:268-274.
22. Lyngstad-Brechán MA, Taubøll E, Nakken K, et al. Reduced bone mass and increased bone turnover in postmenopausal women with epilepsy using antiepileptic drug monotherapy. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68:759-766.
23. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell TL, et al. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology* 2004;62:2051-2057.

24. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell TL, et al. Osteoporotic Fractures in Men Study Research Group. Antiepileptic drug use and rates of hip bone loss in older men: a prospective study. *Neurology*. 2008;71:723-730.
25. Pack AM, Morrell MJ, Randall A, et al. Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy. *Neurology* 2008;70:1586-1593.
26. Valsamis HA, Arora SK, Labban B, et al. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutr Metab (Lond)*. 2006;3:36.
27. Pack A, Gidal B, Vazquez B. Bone disease associated with antiepileptic drugs. *Cleve Clin J Med*. 2004;71:S42-S48.
28. Panday K, Gona A, Humphrey MB. Medication-induced osteoporosis: screening and treatment strategies. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2014;6:185-202.
29. Dhillon N, Högl W. Fractures and Fanconi syndrome due to prolonged sodium valproate use. *Neuropediatrics* 2011;42:119-121.
30. Petty SJ, O'Brien TJ, Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. *Osteoporos Int*. 2007;18:129-142.
31. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al. Risk Factors for Hip Fracture in White Women. *N Engl J Med*. 1995;332:767-773.
32. Vestergaard P, Tigan S, Rejnmark L, et al. Fracture risk is increased in epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 1999;99:269-275.
33. Souverein PC, Webb DJ, Weil JG, Van Staa TP, et al. Use of antiepileptic drugs and risk of fractures: case-control study among patients with epilepsy. *Neurology*. 2006;66:1318-1324.
34. Carbone LD, Johnson KC, Robbins J, et al. Antiepileptic drug use, falls, fractures, and BMD in postmenopausal women: findings from the women's health initiative (WHI). *J Bone Miner Res*. 2010;25:873-881.
35. Jetté N, Lix LM, Metge CJ, et al. Association of antiepileptic drugs with nontraumatic fractures: a population-based analysis. *Arch Neurol*. 2011;68:107-112.
36. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk - a meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2005;112:277-286.
37. Shen C, Chen F, Zhang Y, et al. Association between use of antiepileptic drugs and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *Bone* 2014;64:246-253.
38. Meier C, Kraenzlin MD. Antiepileptics and bone health. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2011;3:235-243.
39. Bartl R. [Antiepileptic drug-induced osteopathy. Subtypes, pathogenesis, prevention, early diagnosis and treatment]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2007;132:1475-1479.
40. Drezner MK. Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease. *Epilepsy Behav*. 2004;5:S41-S47.
41. Lazzari AA, Dussault PM, Thakore-James M, et al. Prevention of bone loss and vertebral fractures in patients with chronic epilepsy--antiepileptic drug and osteoporosis prevention trial. *Epilepsia*. 2013;54:1997-2004.
42. Iwasaki T, Nonoda Y, Ishii M. Longterm outcomes of children and adolescents who had cerebral palsy with secondary osteoporosis. *Curr Med Res Opin*. 2012;28:737-747.
43. Pacher P, Ungvari Z. Selective serotonin-reuptake inhibitor antidepressants increase the risk of falls and hip fractures in elderly people by inhibiting cardiovascular ion channels. *Med Hypotheses*. 2001;57:469-471.
44. Liu B, Anderson G, Mittmann N, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet*. 1998;351:1303-1307.
45. Ensrud KE, Blackwell T, Mangione CM, et al. Central nervous system active medications and risk for fractures in older women. *Arch Intern Med*. 2003;163:949-957.
46. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med*. 2007;167:188-194.
47. Wu Q, Bencaz AF, Hentz JG, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment and risk of fractures: a meta-analysis of cohort and case-control studies. *Osteoporos Int*. 2012;23:365-375.

48. Eom CS, Lee HK, Ye S, et al. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of fracture: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Res.* 2012;27:1186-1195.
49. Rabenda V, Nicolet D, Beaudart C, et al. Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2013;24:121-137.
50. Moura C, Bernatsky S, Abrahamowicz M, et al. Antidepressant use and 10-year incident fracture risk: the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMoS). *Osteoporos Int.* 2014;25:1473-1481.
51. Mawe GM, Hoffman JM. Serotonin signalling in the gut--functions, dysfunctions and therapeutic targets. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10:473-486.
52. Hadji P. Aromatase inhibitor-associated bone loss in breast cancer patients is distinct from postmenopausal osteoporosis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;69:73-82.
53. Gaillard S, Stearns V. Aromatase inhibitor-associated bone and musculoskeletal effects: new evidence defining etiology and strategies for management. *Breast Cancer Res.* 2011;13:205.
54. Khan MN, Khan AA. Cancer treatment-related bone loss: a review and synthesis of the literature. *Curr Oncol.* 2008;15:S30-S40.
55. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A Randomized Trial of Letrozole in Postmenopausal Women after Five Years of Tamoxifen Therapy for Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:1793-1802.
56. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol.* 2007;8:119-127.
57. Eidtmann H, de Boer R, Bundred N, et al. Efficacy of zoledronic acid in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: 36-month results of the ZO-FAST Study. *Ann Oncol.* 2010;21:2188-2194.
58. Brufsky AM, Bosserman LD, Caradonna RR, et al. Zoledronic acid effectively prevents aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole: Z-FAST study 36-month follow-up results. *Clin Breast Cancer.* 2009;9:77-85.
59. Hines SL, Mincey B, Dentchev T, et al. Immediate versus delayed zoledronic acid for prevention of bone loss in postmenopausal women with breast cancer starting letrozole after tamoxifen-N03CC. *Breast Cancer Res Treat.* 2009;117: 603-609.
60. Brufsky A, Bundred N, Coleman R, et al. Integrated analysis of zoledronic acid for prevention of aromatase inhibitor-associated bone loss in postmenopausal women with early breast cancer receiving adjuvant letrozole. *Oncologist.* 2008;13:503-514.
61. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine Therapy plus Zoledronic Acid in Premenopausal Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2009;360:679-691.
62. Reid DM, Doughty J, Eastell R, et al. Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev.* 2008;34:S3-S18.
63. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care. *J Natl Compr Canc Netw.* 2013;11:S1-S50.
64. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, et al. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer -- a consensus paper of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int.* 2007;18:1439-1450.
65. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352(2):154-164.
66. Lee H, McGovern K, Finkelstein JS, et al. Changes in bone mineral density and body composition during initial and long-term gonadotropin-releasing hormone agonist treatment for prostate carcinoma. *Cancer.* 2005;104:1633-1637.
67. Smith MR, Lee WC, Brandman J, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists and fracture risk: a claims-based cohort study of men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:7897-7903.
68. Shahinian V, Kuo Y, Freeman J, et al. Risk of Fracture after Androgen Deprivation for Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:154-164.

69. Ahlborg HG, Nguyen ND, Center JR, et al. Incidence and risk factors for low trauma fractures in men with prostate cancer. *Bone* 2008;43:556-560.
70. Barr R, MacDonald H, Stewart A, et al. Association between vitamin D receptor gene polymorphisms, falls, balance and muscle power: results from two independent studies (APOSS and OPUS). *Osteoporos Int*. 2010;21:457-466.
71. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner M. Randomised controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for non-metastatic prostate cancer. *J Urol*. 2003;169:2008-2012.
72. Michaelson MD, Kaufman DS, Lee H, et al. Randomised controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:1038-1042.
73. Greenspan SL, Nelson JB, Trump DL, et al. Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Ann Intern Med*. 2007;146:416-424.
74. Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, et al. Denosumab in Men Receiving Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2009;361:745-755.
75. Smith MR, Morton RA, Barnette KG, et al. Toremifene to reduce fracture risk in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Urol*. 2010;184:1316-1321.
76. Saylor PJ, Smith MR. Adverse effects of androgen deprivation therapy: Defining the problem and promoting health among men with prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:211-223.

Tabella 1. Principali trattamenti associati al rischio di frattura.

Trattamenti
Corticosteroidi
Ormoni Tiroidei (<i>dosaggi elevati</i>)
Antiepilettici
Antidepressivi (<i>inibitori del reuptake della serotonina</i>)
Inibitori dell'Aromatasi - Tipo 1 (<i>exemestane</i>) - Tipo 2 (<i>anastrozolo, letrozolo</i>)
Terapia da Deprivazione Androgenica - Agonisti del GnRH (<i>leuprolide, goserelin</i>) - Antiandrogeni (<i>ciproterone acetato, flutamide, bicalutamide</i>)
Medrossiprogesterone Acetato
Tiazolidinedioni
Inibitori di Pompa Protonica
Inibitori della Calcineurina-Calmodulina (<i>ciclosporina A, tacrolimus</i>)
Litio
Neurolettici
Antiretrovirali
Metorexate
Eparina (<i>dosaggi >15.000 U/die per 3 o più mesi</i>)

RIPARAZIONE DELLE FRATTURE E FARMACI

Luca Pietrogrande

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano

Direttore della U.O. di Ortopedia e Traumatologia A.O. San Paolo Milano

Emanuela Raimondo

Unità Operativa di Ortopedia e Traumatologia, Az. Osp. San Paolo Milano

Molti sono i farmaci che possono interferire, positivamente o negativamente, con la riparazione ossea, ed organizzare i dati disponibili, molti dei quali solo sperimentali, non è semplice. Tratteremo essenzialmente di quei farmaci il cui impiego è frequente nei pazienti fratturati, primi fra tutti i farmaci per l'osteoporosi, ma anche quelli utilizzati per altre patologie frequenti nei pazienti fratturati. Per poter comprendere come interferiscano i farmaci con la riparazione delle fratture è, però, indispensabile ricordare come questa avvenga.

LA RIPARAZIONE DELLE FRATTURE

A seconda del tipo di frattura e del suo trattamento possiamo assistere a diversi processi di riparazione, che, classicamente divisi in due tipi, sono in realtà variamente sovrapposti. Si distingue, infatti, una consolidazione primaria, dove lo spazio interposto tra i monconi di frattura è minimo e la stabilità massima (movimenti inferiori a 200 micrometri), che avviene grazie ad un processo di semplice rimodellamento osseo, e una consolidazione secondaria, che è, invece, un processo molto complesso che porta, attraverso la riattivazione del modellamento osseo tipico dello sviluppo embrionario dello scheletro, alla formazione del callo osseo. Il processo di riparazione secondaria avviene grazie all'azione di diversi tipi cellulari, che si susseguono, sovrapponendosi temporalmente e spazialmente, coordinati da numerose citochine e trasmettitori dell'informazione intercellulare prodotti localmente. Questi fenomeni riparativi hanno sempre partenza dal focolaio di frattura, cioè la sede del danno strutturale dell'osso dove si forma un ematoma che si estende anche negli spazi midollari circostanti ed alla superficie esterna dell'osso rivestita dal periostio. I primi mediatori rilasciati dal tessuto lesso sono quelli dell'infiammazione (interleuchine o IL e Tumor Necrosis Factor alfa o TNF α), che attirano le cellule dell'infiammazione (osteoclasti, macrofagi, granulociti, linfociti). A questa fase infiammatoria, dominata dall'organizzazione dell'ematoma coagulato, segue la fase di neoformazione tissutale, che porta alla formazione inizialmente di tessuto connettivale fibroso e cartilagine (callo fibroso o molle), che si calcificheranno e su cui poi si formerà tessuto osseo immaturo, così come avviene durante la formazione dello scheletro. (callo osseo o duro) Queste fasi sono attivate da numerosi fattori di crescita tissutali, tra cui molto importanti sono le proteine morfogenetiche ossee (Bone Morphogenetic Proteins o BMP), i fattori di rigenerazione aspecifici (il principale è il Transforming Growth Factor o TGF) e quelli vascolari (in particolare il Vascular Endothelial Growth Factor o VEGF). A livello cellulare è particolarmente importante la presenza di cellule staminali multipotenti che possano trasformarsi in osteoblasti per la costruzione del nuovo osso. La differenziazione delle cellule staminali verso la serie osteoblastica è stimolata principalmente da due molecole, Runx2 e Wnt, che innescano la trascrizione genica. Le cellule staminali sono localizzate soprattutto nel periostio e nelle nicchie stromali vicine ai vasi all'interno dell'osso. Alle fasi di formazione del callo osseo segue un processo di maturazione del callo con struttura ossea sempre più vicina a quella originaria, grazie al processo di rimodellamento osseo, che nell'arco di molti mesi od anni può anche dare una completa restituito ad integrum. (1, 2) (fig. 1)

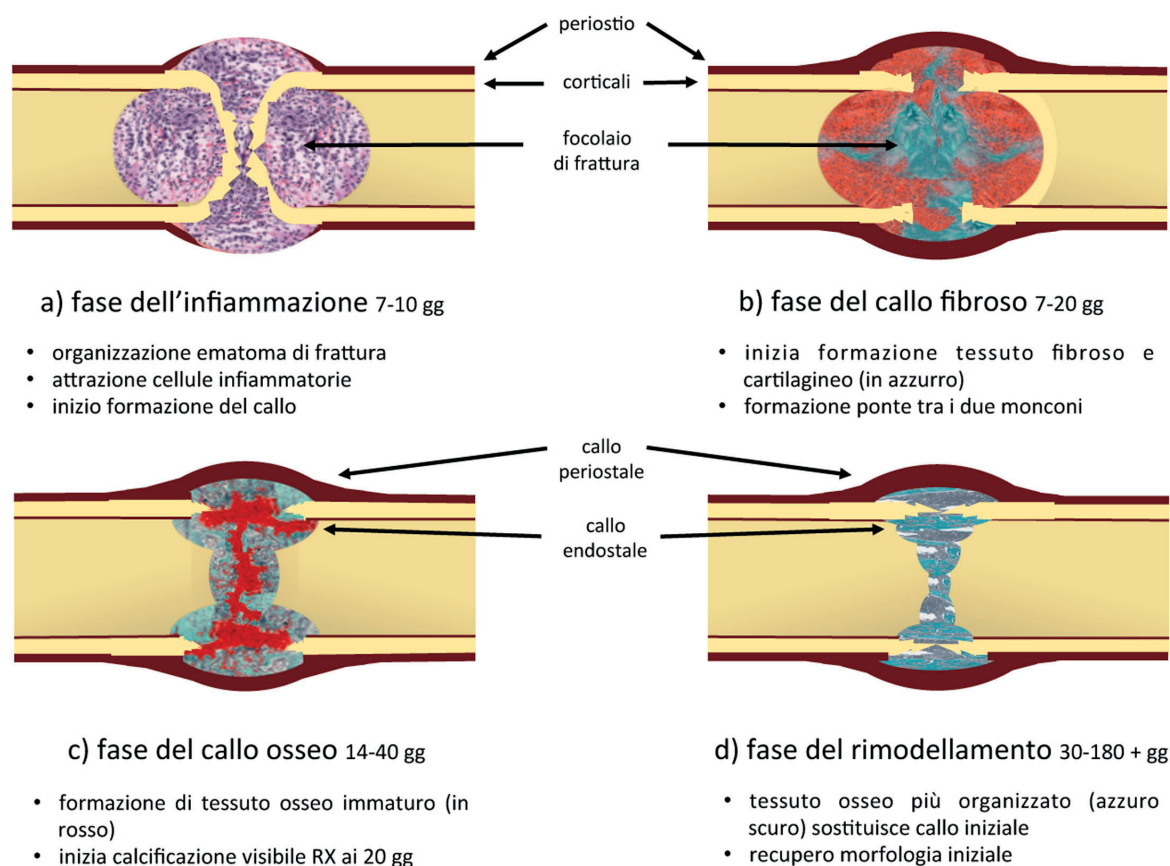


Fig. 1. Diagramma schematico delle 4 fasi della riparazione delle fratture.

Questo susseguirsi di fenomeni cellulari complessamente intersecati può aver luogo solo se vi è il presupposto di un ambiente favorevole dal punto di vista meccanico e biologico: stabilità sufficiente, ma persistenza di stimoli meccanici fisiologici, sufficiente apporto vascolare e vitalità dei tessuti. L'evoluzione del callo osseo può anche risentire positivamente o negativamente dell'azione di molti fattori fisici, chimici e biologici, come stimoli meccanici, onde elettromagnetiche, agenti tossici, apporto nutrizionale, agenti infettivi, o infine dei farmaci, l'azione dei quali viene riassunta nella figura 2.

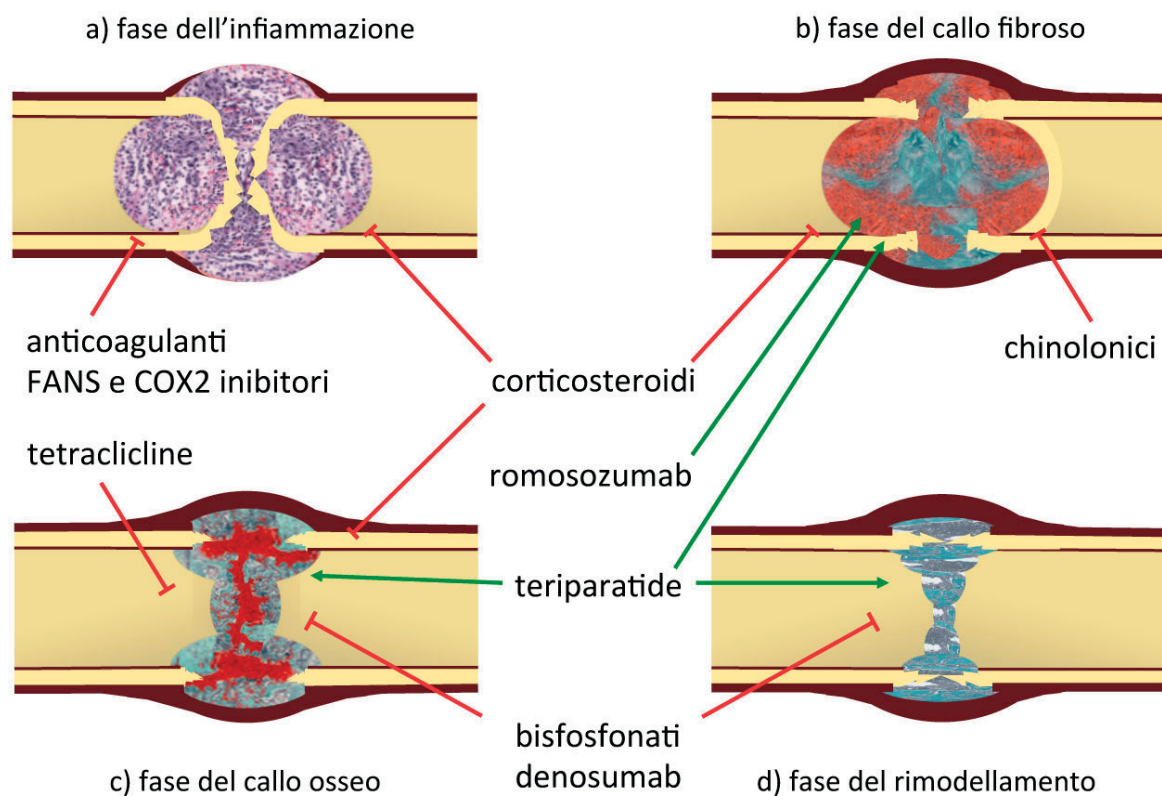


Fig. 2 – azione dei farmaci sulla riparazione delle fratture con indicazione del tipo di azione stimolante freccia verde, inibente riga rossa, in rapporto alla fase della riparazione.

AZIONE DEI FARMACI UTILIZZATI PER L'OSTEOPOROSI SULLA RIPARAZIONE DELLE FRATTURE

Poiché questi farmaci agiscono direttamente sulle cellule dell'osso è logico che abbiano un effetto sulla guarigione delle fratture, diverso a seconda che siano antirassorbitivi o anabolici. Per tale motivo tratteremo i farmaci in base al tipo di azione. (Tab 1)

classe	farmaco	dati sperimentali			dati clinici		meccanismo azione
		volume callo	resistenza callo	tempo guarigione	RCT	retrospett. aneddotici	
anantirassorbitivi	bisfosfonati	++	+	-	±	-	forte inibizione rimodellamento callo
	denosumab	++	+	-	±	nn	forte inibizione rimodellamento callo
	SERMs	±	+	+	nn	nn	forte inibizione rimodellamento callo
	odanacatib	++	++	±	nn	nn	inibizione riassorbimento non neoapposizione
anabolici	teriparatide	±	+++	++	+	+++	forte stimolo neoformazione
	romosozumab (antisclerost.)	+	++	+	is	nn	forte stimolo neoformazione
dual action	stronzio ranelato	+	+++	+	is	++	lieve stimolo neoformazione e inibizione riassorbimento

Tabella 1

Elenco dei farmaci in uso per l'osteoporosi, di cui è nota un'azione sulla riparazione delle fratture, raggruppati per classe di azione. Vengono specificati per ogni farmaco il tipo di effetto positivo (scala da + a +++), negativo (da - a ---), indifferente (±), non noto (nn), in studio (is) per dati sperimentali su animali o per dati clinici sull'uomo, oltre che una breve indicazione del meccanismo d'azione.

FARMACI ANTIRIASSORBITIVI

È questo il gruppo più numeroso in cui troviamo SERMs (raloxifene e bazedoxifene), bisfosfonati (alendronato, risendronato, zolendronato, ibandronato, neridronato, clodronato), denosumab, tutti in commercio in Italia, e odanacatib, a breve in commercio, oltre alla calcitonina, ormai quasi abbandonata.

L'inibizione dell'attività osteoclastica porta essenzialmente ad un ritardo della fase di maturazione del callo osseo dovuta al rimodellamento dello stesso, che appare, quindi, di dimensioni maggiori, con una struttura più irregolare, ma con caratteristiche meccaniche, che, variamente valutate negli studi sperimentali, risultano spesso migliori rispetto al placebo, questo grazie anche alle sue maggiori dimensioni e ad una maggiore

mineralizzazione. Ne consegue che gli inibitori del riassorbimento non alterano la consolidazione secondaria, cioè quella più frequente. Qualche dubbio di un ruolo negativo rimane in quei casi in cui la consolidazione debba avvenire tramite il semplice fenomeno del rimodellamento osseo, come ad esempio per le fratture da stress, tra le quali possono essere inserite anche le fratture atipiche del femore. (3)

Per quanto riguarda i *bisfosfonati* sono disponibili da parecchi anni abbondanti dati sperimentali in vari animali a conferma dell'assenza di effetti realmente negativi sulla riparazione ossea, (4) mentre in ambito clinico i dati sono molto più scarsi. Dall'analisi di un'estensione del trial registrativo dello zolendronato, lo HORIZON Recurrent Fracture trial, non si evidenziano differenze nel numero di reinterventi nei pazienti che avevano subito fratture incidenti durante il periodo di osservazione dello studio tra gruppo trattato e placebo. (3, 5) Dati analoghi si hanno per l'alendronato in due piccoli studi prospettici con placebo su fratture di gamba e di polso. (6)

Di tendenza opposta è uno studio retrospettivo, condotto con la tecnica del caso-controllo nidificato, su una base di quasi 20.000 casi di fratture d'omero, che ha individuato un maggior rischio di mancata consolidazione nei pazienti che avevano assunto bisfosfonati orali. Infatti negli 81 pazienti che erano stati sottoposti a reintervento nei 3-12 mesi successivi alla frattura, 13 (16.0%) avevano assunto bisfosfonati, mentre tra gli 810 casi controllo, guariti senza reintervento, solo 69 (8.5%) li avevano assunti. (7)

Anche per il *denosumab* i dati clinici derivati dallo studio registrativo, il FREEDOM, confermano l'assenza di effetti negativi sulla riparazione delle fratture al dosaggio in uso per l'osteoporosi (60 mg ogni 6 mesi) indipendentemente dal momento della somministrazione. (8)

Per i *SERMs* sono disponibili solo scarsi dati sperimentali sul raloxifene, che, analogamente agli estrogeni, sembra influire positivamente sulla riparazione delle fratture diafisarie e metafisarie in ratte ovariectomizzate. (9)

Per l'*odanacatib* sono disponibili solo dati sperimentali in ratti che indicano un'azione di ritardo della fase di riassorbimento all'interno del callo osseo, simile a quella dell'alendronato, ma con una neoapposizione invariata rispetto al controllo, che porta alla formazione di un callo osseo più ricco di osso trabecolare rispetto all'alendronato. (10)

FARMACI ANABOLICI

In questo gruppo riporteremo gli abbondanti dati disponibili sul teriparatide, PTH 1-34, unico osteoanabolico presente attualmente nel mercato italiano, il PTH 1-84, infatti, non è più in commercio in Italia, e quelli sugli anticorpi anti-sclerostina (Romosozumab), attualmente in sperimentazione di fase terza.

La stimolazione della neoformazione di osso si è dimostrata, come logicamente attendibile, un fattore molto positivo per la riparazione delle fratture e molti sono gli studi sperimentali a tal riguardo. I dati disponibili confermano che il *teriparatide* accelera la formazione del callo osseo e la sua maturazione, migliorandone le caratteristiche meccaniche nel ratto giovane, anziano od ovariectomizzato, nel coniglio e nella scimmia. (11, 3) L'azione del teriparatide sulla riparazione delle fratture consiste in un'aumentata differenziazione delle cellule responsabili della formazione del callo osseo, condrociti ed osteoblasti, mediata, almeno in parte, da un'aumentata attivazione dei geni che producono Wnt, (12) Osterix e Runx2, (13) tutti elementi fondamentali nella osteoblastogenesi.

Per il teriparatide sono disponibili anche dati clinici grazie ad uno studio RCT, l'unico per ora, ed a numerosi case reports. Lo studio RCT è stato condotto per verificare se la somministrazione di teriparatide al dosaggio di 20 o 40 µg al dì per 8 settimane potesse, con un effetto dose correlato, ridurre rispetto al placebo il tempo di guarigione delle fratture del radio distale trattate incruentemente in 102 donne in post-menopausa. Sebbene al dosaggio di 20 µg si fosse riscontrata una significativa riduzione del tempo di guarigione, lo stesso non fu dimostrato per i 40 µg, per cui lo studio fallì nel suo obiettivo principale. I tempi di guarigione riscontrati furono infatti: 7,4 settimane con teriparatide 20 µg /die, 8.8 con 40 µg /die, e 9.1 nel gruppo placebo, con una elevata significatività (95% CI -2.7 to - 0.6 weeks, p = 0.006) solo per il gruppo 20 µg. (14) Un'analisi post-hoc qualitativa su una parte dei casi confermò che le pazienti trattate avevano un callo osseo di migliore qualità rispetto ai controlli in modo dose dipendente. (15)

In uno studio osservazionale su una coorte di 145 pazienti con fratture o artrodesi di varia natura e sede, delle quali l'88% era non consolidata o in pazienti anziani con elevato rischio di ritardo della consolidazione, dopo trattamento con teriparatide 20 µg/die il 93% delle fratture era consolidato clinicamente e radiograficamente. (16)

Molti, infine, i case report di fratture difficili o in ritardo di consolidazione guarite rapidamente dopo un trattamento con teriparatide. (4)

Romosozumab è la denominazione data agli anticorpi monoclonali anti-sclerostina che annullando l'azione inibitoria della sclerostina sulla differenziazione degli osteoblasti con un potente effetto anabolizzante. Questo farmaco, attualmente in fase di sperimentazione di fase III per il trattamento dell'osteoporosi, ha dimostrato di stimolare la riparazione delle fratture negli animali da esperimento, agendo sulle fasi iniziali della formazione del callo osseo, ma non vi è conferma della sua azione nell'uomo. (17)

FARMACI DUAL-ACTION

A questo gruppo appartiene al momento solo lo *stronzio ranelato*, i cui effetti nella guarigione delle fratture sono documentati da studi sperimentali e da alcuni casi clinici.

Gli studi effettuati in modelli animali, in particolare in ratte ovariectomizzate, mostrano alle analisi istologiche come il suo utilizzo permetta un miglioramento della microarchitettura dell'osso, del volume del callo osseo e delle sue proprietà biomeccaniche, mentre uno studio condotto su ratte non ovariectomizzate non ha mostrato alcun beneficio con utilizzo di stronzio ranelato. (18) In uno studio comparativo con Teriparatide, lo stronzio ranelato sembra stimolare la formazione di un callo di volume maggiore e più resistente ai carichi torsionali. (19)

Per quanto riguarda l'uomo sono descritti casi clinici che mostrano l'efficacia di stronzio ranelato sia per quanto riguarda la guarigione delle fratture sia il trattamento dei ritardi di consolidazione. (20)

FARMACI NON UTILIZZATI PER L'OSTEOPOROSI

Corticosteroidi

L'azione negativa degli steroidi sull'osso è ben nota da tempo; essa è dovuta ad azioni dirette ed indirette sul tessuto osseo con una persistente ed importante inibizione della osteoblastogenesi, l'induzione della apoptosi di osteociti ed osteoblasti e l'inibizione della secrezione di alcuni ormoni (gonadotropine, ormone della crescita per citare i più importanti). La loro azione è dipendente dalla dose cumulativa di esposizione al farmaco. (21) Abbondanti sono i dati in letteratura sull'aumentato rischio di frattura conseguente all'assunzione di corticosteroidi, mentre invece sono scarsi quelli sul loro effetto negativo nella guarigione delle fratture, sia su animali che sull'uomo, (22) anche se la loro assunzione costituisce fattore di rischio ben noto per la mancata consolidazione delle fratture.

Il meccanismo d'azione del cortisone sulla riparazione delle fratture è riconducibile all'inibizione della proliferazione e differenziazione delle cellule staminali verso la serie osteoblastica, che appare mediata dall'inibizione della produzione di BMP2 e del sistema Wnt-βcatenina, entrambi cruciali nella differenziazione delle cellule staminali in cellule osteoblastiche, e dall'attivazione del Pparγ, che, invece, permette di differenziare le cellule staminali in cellule adipose. Gli effetti degli steroidi sembrerebbero non costanti nei vari individui, sia per possibili differenze nella farmacocinetica e nei recettori, che per differenti attività dell'enzima 11β-hydroxysteroid dehydrogenase. (21)

Antiinfiammatori non steroidei

L'azione negativa dei farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) sulla riparazione delle fratture è corroborata, a partire dagli anni ottanta, da numerosi studi sperimentali sull'animale e da alcuni studi in vitro o clinici sull'uomo, anche se non tutti i dati sono concordi. (23)

Ben dimostrato negli studi sperimentali è il ruolo della PGE2 nella riparazione delle fratture; una sua riduzione, sia a causa dell'età, sia con l'uso di antiinfiammatori non steroidei tradizionali o COX-2 inibitori, risulta in un'alterazione del processo riparativo, con ritardo della formazione di callo, riduzione delle sue capacità meccaniche e aumentato rischio di pseudoartrosi. (24) Essa è, infatti, promotrice della condrogenesi all'interno del callo osseo e stimola la produzione delle BMP-2 e BMP-7, fondamentali nell'amplificare la osteoblastogenesi, soprattutto nelle prime fasi della formazione del callo osseo. Tra i vari FANS appare particolarmente negativa l'azione dell'indometacina. (25)

In ambito clinico l'uso di FANS, sia COX-2 inibitori che non specifici, in uno studio retrospettivo sui fattori di rischio di mancata consolidazione in pazienti con fratture femorali è risultato associato ad una più alta incidenza di pseudoartrosi. (26)

Antitrombotici

Risalgono agli anni novanta studi sperimentali che confermano l'azione negativa sulla riparazione delle fratture di *dicumarolici*, *eparina* ed eparine frazionate, anche se l'azione di queste ultime sembra meno pronunciata di quella dell'eparina non frazionata e in qualche modo dipendente dalla dose.

Il meccanismo d'azione non è completamente chiarito, ma interferiscono con la formazione del coagulo che ha un ruolo estremamente importante nella formazione del callo osseo perché rilascia direttamente fattori di crescita, trombina e TP 508, e attiva enzimaticamente i fattori di crescita che si trovano in forma non attiva nei tessuti circostanti. (27)

Nonostante questi dati, studi sperimentali recenti sulle eparine frazionate mancano e, soprattutto nella clinica, l'elevato rischio trombotico impedisce uno studio randomizzato contro placebo.

Antibiotici

L'uso degli antibiotici è molto frequente nei pazienti traumatizzati, soprattutto a seguito di interventi o di complicanze infettive. Una loro interferenza è stata ricercata tramite studi su animali, ma mancano dati clinici. Tra le molecole più studiate troviamo i *chinolonici*, di prima e seconda generazione, come l'ofloxacina, e di terza, come la levofloxacina. Queste molecole hanno dimostrato nei ratti di inibire la crescita cartilaginea e la progressione del callo osseo nelle prime fasi. (28)

Per la *gentamicina*, molto usata nei cementi, abbiamo controversi dati su ratti, forse perché l'azione dipende dalla dose, ma un recente lavoro su culture cellulari mesenchimali estratte da midollo osseo umano ne dimostra un effetto negativo sulla loro proliferazione e differenziazione verso la serie condro- ed osteo-blastica. (4)

I dati sulla *vancomicina*, anch'essa spesso nei cementi acrilici, sono scarsi, ma indicano una modesta tossicità sulle cellule progenitrici di osteoblasti e condrociti in coltura cellulare, che si manifesta in base alla dose. Nello stesso lavoro vengono testati la ciprofloxacina e tobramicina che appaiono più tossiche. (4)

Anche altre *tetracicline* (ossitettraciclina, doxiciclina e la stessa tobramicina) sono state testate su ratti con risultati discordanti, ma sembrano avere un effetto negativo sulla riparazione tissutale (osso e tendini) se somministrate a lungo o ad alte dosi. La loro azione sembra legata ad un effetto negativo sulle metalloproteasi tissutali, che hanno un ruolo nel complesso processo della formazione del callo osseo. (4)

In un recente studio su conigli, è stata testata la *cefazolina*, che è risultata, invece, non influire sui processi di riparazione. (29)

Nella pratica clinica risulta molto difficile capire se nei casi dove si utilizzano antibiotici per lunghi periodi ed a dosi elevate l'eventuale ritardo di consolidazione possa essere una conseguenza della terapia antibiotica, o, piuttosto, del tipo di frattura o delle complicazioni infettive che si cerca di combattere. Laddove possibile, sembrerebbe corretto evitare i chinolonici, soprattutto per lunghi periodi nelle prime fasi di guarigione, preferendo l'uso delle cefalosporine.

Statine

Le statine, i farmaci più utilizzati per ipercolesterolemia, sono inibitori dell'enzima 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzima A (HMG-CoA) reduttasi che è sulla via di sintesi del mevalonato, indispensabile per la sintesi del colesterolo di membrana, che viene inibita, più a valle, anche dai bisfosfonati. Fin dal 1999 abbiamo dati sperimentali e clinici su di un'azione positiva delle statine sulla massa ossea, conseguente ad un'aumentata neoformazione mediata dalla BMP-2 e solo in misura minore su di un'inibizione del riassorbimento. La *simvastatina* ha anche dimostrato accelerare la riparazione delle fratture se applicata localmente, ma non per via generale, in vari modelli animali analogamente alla BMP-2. (30)

Litio

Il litio è un farmaco molto usato per il trattamento del disturbo bipolare in ambito psichiatrico, che interferisce con il metabolismo osseo, con effetti ipercalcemizzanti associati talvolta a iperparatiroidismo, con aumento della densità minerale. Sembrerebbe perché riduce la degradazione della beta-catenina, mediatore intracellulare dell'azione del Wnt, potente attivatore della differenziazione della serie osteoblastica. Viene, però, recentemente segnalata un'azione negativa nella consolidazione delle fratture in animali se la somministrazione con litio precede la frattura, mediata, probabilmente da un'inibizione della produzione delle BMP. (31)

Nicotina

Sebbene raramente impiegata come agente farmacologico si ritiene utile ricordare gli effetti largamente nocivi che la nicotina ha sull'osso, noti da tempo e confermati da molti studi clinici, che consistono in un aumento considerevole del rischio di frattura, soprattutto se presenti altri fattori di rischio come età o diabete, ed in un ritardo nella guarigione delle fratture. Questo sembrerebbe essere la conseguenza dell'attivazione della via anti-infiammatoria colinergica, che inibisce la produzione del TNF- α , fondamentale nelle prime fasi della riparazione delle fratture. (32)

CONCLUSIONI

Il processo della riparazione delle fratture è un susseguirsi di processi cellulari diversi finalizzati alla ricostruzione di nuovo tessuto osseo sull'ematoma che si forma dopo la frattura. Molti farmaci utilizzati nel trattamento dei pazienti fratturati possono influire sull'evoluzione del callo osseo nelle sue varie fasi. La conoscenza di come i farmaci possono influenzare il processo riparativo consente di evitare, quando possibile, la loro somministrazione, o viceversa di attuare stimolazioni suppletive quando non si possono evitare.

Sicuramente non vi sono effetti negativi sulla riparazione delle fratture da parte dei farmaci utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi, neppure degli antiriassorbitivi, e quindi non vi deve essere alcuna remora nella loro somministrazione a breve distanza da una frattura.

Ancora controversa è, invece, la possibilità di utilizzare dei farmaci per stimolare il processo riparativo ed al momento si hanno dati incoraggianti solo per il teriparatide, ma essendo un ambito di ricerca in rapida espansione, si attendono novità anche in un futuro prossimo.

BIBLIOGRAFIA

1. Fazzalari NL. Bone fracture and bone fracture repair. *Osteoporos Int.* 2011;22:2003-2006.
2. Schindeler A, McDonald MM, Bokko P, et al. Bone remodeling during fracture repair: The cellular picture. *Semin Cell Dev Biol.* 2008;19:459-466.
3. Goldhahn J, Féron JM, Kanis J, et al. Implications for fracture healing of current and new osteoporosis treatments: an ESCEO consensus paper. *Calcif Tissue Int.* 2012;90:343-353.
4. Pietrogrande L, Dziubak M, Fogliata V, et al. Interazioni farmacologiche nella riparazione delle fratture. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia.* 2013;39:138-142.
5. Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med.* 2007;357:1799-1809.
6. van der Poest Clement E, van Engeland M, Adèr H, et al. Alendronate in the prevention of bone loss after a fracture of the lower leg. *J Bone Miner Res.* 2002;17:2247-2255.
7. Solomon DH, Hochberg MC, Mogun H, et al. The relation between bisphosphonate use and non-union of fractures of the humerus in older adults. *Osteoporos Int.* 2009;20:895-901.
8. Adami S, Libanati C, Boonen S, et al. Denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis does not interfere with fracture-healing: results from the FREEDOM trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94:2113-2119.
9. Spiro AS, Khadem S, Jeschke A, Marshall RP, Pogoda P, Ignatius A, Amling M, Beil FT. The SERM raloxifene improves diaphyseal fracture healing in mice. *J Bone Miner Metab.* 2013;31:629-636.
10. Soung do Y, Gentile MA, Duong le T, et al. Effects of pharmacological inhibition of cathepsin K on fracture repair in mice. *Bone.* 2013;55:248-55.
11. Bukata SV, Puzas JE. Orthopedic uses of teriparatide. *Curr Osteoporos Rep.* 2010;8:28-33.
12. Kakar S, Einhorn TA, Vora S, et al. Enhanced chondro-genesis and Wnt signaling in PTH-treated fractures. *J Bone Miner Res.* 2007;22:1903-1912.
13. Kaback LA, Soung do Y, Naik A, et al. Teriparatide (1-34 human PTH) regulation of Osterix during fracture repair. *J Cell Biochem.* 2008;105:219-226.
14. Aspenberg P, Genant HK, Johansson T, et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J Bone Miner Res.* 2010;25:404-414.
15. Aspenberg P, Johansson T. Teriparatide improves early callus formation in distal radial fractures. *Acta Orthop.* 2010;81:234-236.
16. Bukata SV, Kaback LA, Reynolds DG, et al. 1-34 PTH at Physiologic Doses in Humans Shows Promise as a Helpful Adjuvant in Difficult to Heal Fractures: An Observational Cohort of 145 Patients. Paper No. 227; proceedings from 55th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society.
17. Cui L, Cheng H, Song C, et al. Time-dependent effects of sclerostin antibody on a mouse fracture healing model. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2013;13:178-184.
18. Li YF, Luo E, Feng G, et al. Systemic treatment with strontium ranelate promotes tibial fracture healing in ovariectomized rats. *Osteoporos Int.* 2009;21:1889-1897.
19. Habermann B, Kafchitsas K, Olender G, et al. Strontium ranelate enhances callus strength more than PTH 1-34 in an osteoporotic rat model of fracture healing. *Calcif Tissue Int.* 2010;86:82-89.
20. Tarantino U, Celi M, Saturnino L, et al. Strontium Ranelate and bone healing: report of two cases. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2010;7:65-68.
21. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab.* 2006;17:144-149.
22. Waters RV, Gamradt SC, Asnis P, et al. Systemic corticosteroids inhibit bone healing in a rabbit ulnar osteotomy model. *Acta Orthop Scand.* 2000;71:316-321.

23. Aspenberg P. Drugs and fracture repair. *Acta Orthop* 2005;76:741-748.
24. Gaston MS, Simpson AH. Inhibition of fracture healing. *J Bone Joint Surg Br.* 2007;89:1553-1560.
25. Vuolteenaho K, Moilanen T, Moilanen E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 and the bone healing process. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2008;102:10-14.
26. Pountos I, Georgouli T, Blokhuis TJ, et al. Pharmacological agents and impairment of fracture healing: what is the evidence? *Injury.* 2008;39:384-394.
27. Norfleet AM, Bergmann JS, Carney DH. Thrombin peptide, TP508, stimulates angiogenic responses in animal models of dermal wound healing, in chick chorioallantoic membranes, and in cultured human aortic and microvascular endothelial cells. *Gen Pharmacol.* 2000;35:249-254.
28. Tuncay I, Ozbek H, Kosem M, et al. A comparison of effects of fluoroquinolones on fracture healing (an experimental study in rats). *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2005;11:17-22.
29. Akkaya S, Nazalı M, Kılıç A, et al. Cefazolin-sodium has no adverse effect on fracture healing in an experimental rabbit model. *Ekleml Hastalıkları Cerrahisi.* 2012;23:44-48.
30. Pauly S, Luttosch F, Morawski M, et al. Simvastatin locally applied from a biodegradable coating of osteosynthetic implants improves fracture healing comparable to BMP-2 application. *Bone.* 2009;45:505-511.
31. Li J, Khavandgar Z, Lin SH, et al. Lithium chloride attenuates BMP-2 signaling and inhibits osteogenic differentiation through a novel Wnt/GSK3-independent mechanism. *Bone* 2011;48:321-331.
32. Chen Y, Guo Q, Pan X, et al. Smoking and impaired bone healing: will activation of cholinergic anti-inflammatory pathway be the bridge? *Int Orthop.* 2011;35:1267-1270.

CI DEDICHIAMO AI PICCOLI PENSANDO IN GRANDE. PER TRADIZIONE.

Pediatria: una delle aree d'eccellenza di Abiogen Pharma. È infatti del 1949 il primo farmaco utilizzato da generazioni di pediatri per patologie legate alla difficoltà di accrescimento. Abiogen Pharma dedica un'attenzione particolare al mondo dell'infanzia: a quell'importante caposaldo si sono poi affiancati farmaci per il trattamento di sintomi dolorosi, infezioni dell'apparato respiratorio, cura delle malattie rare. Perché crediamo davvero che per fare crescere in modo sano un Paese bisogna cominciare dai piccoli.





5 MOTIVI per iscriverti alla SIOMMMS

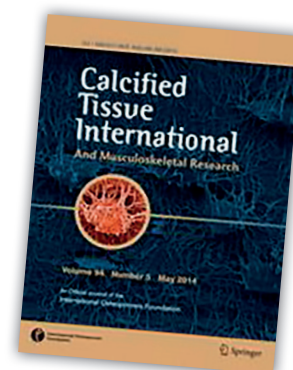
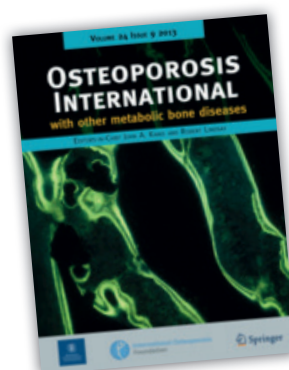
Se sei un Medico di famiglia o uno Specialista che si interessa di osteoporosi, ci sono diversi motivi per diventare un Socio SIOMMMS:

1.

Farai parte della comunità scientifica italiana impegnata nello studio e nella ricerca nell'ambito delle malattie metaboliche dell'osso, e in particolare dell'Osteoporosi che rappresenta una importante e diffusissima patologia degenerativa cronica dell'anziano, e non solo; potrai così confrontarti con gli altri Soci su temi professionali.

2.

Potrai accedere gratuitamente a due tra le più importanti riviste scientifiche di questa disciplina ("**Osteoporosis International**" e "**Calcified Tissue International**") scaricandone gli articoli *full text*.



3.

Potrai ricevere le notizie di SIOMMMS-IN FORMA, approfondimenti scientifici sul tema osteoporosi e malattie dell'osso, dove saranno analizzati argomenti di attualità.

4.

Potrai partecipare al congresso Nazionale della SIOMMMS e ai Corsi di formazione organizzati dalla Società usufruendo delle agevolazioni previste per i Soci.

5.

Potrai accedere a documenti di approfondimento sulla patologia.



Società Italiana dell'Osteoporosi
del Metabolismo Minerale
e delle Malattie dello Scheletro

Il Syllabus è un progetto educativo
realizzato dalla SIOMMMS,
Società Italiana dell'Osteoporosi del Metabolismo Minerale e delle
Malattie dello Scheletro.

Per maggiori informazioni
e per iscriversi alla SIOMMMS
www.siommmms.it