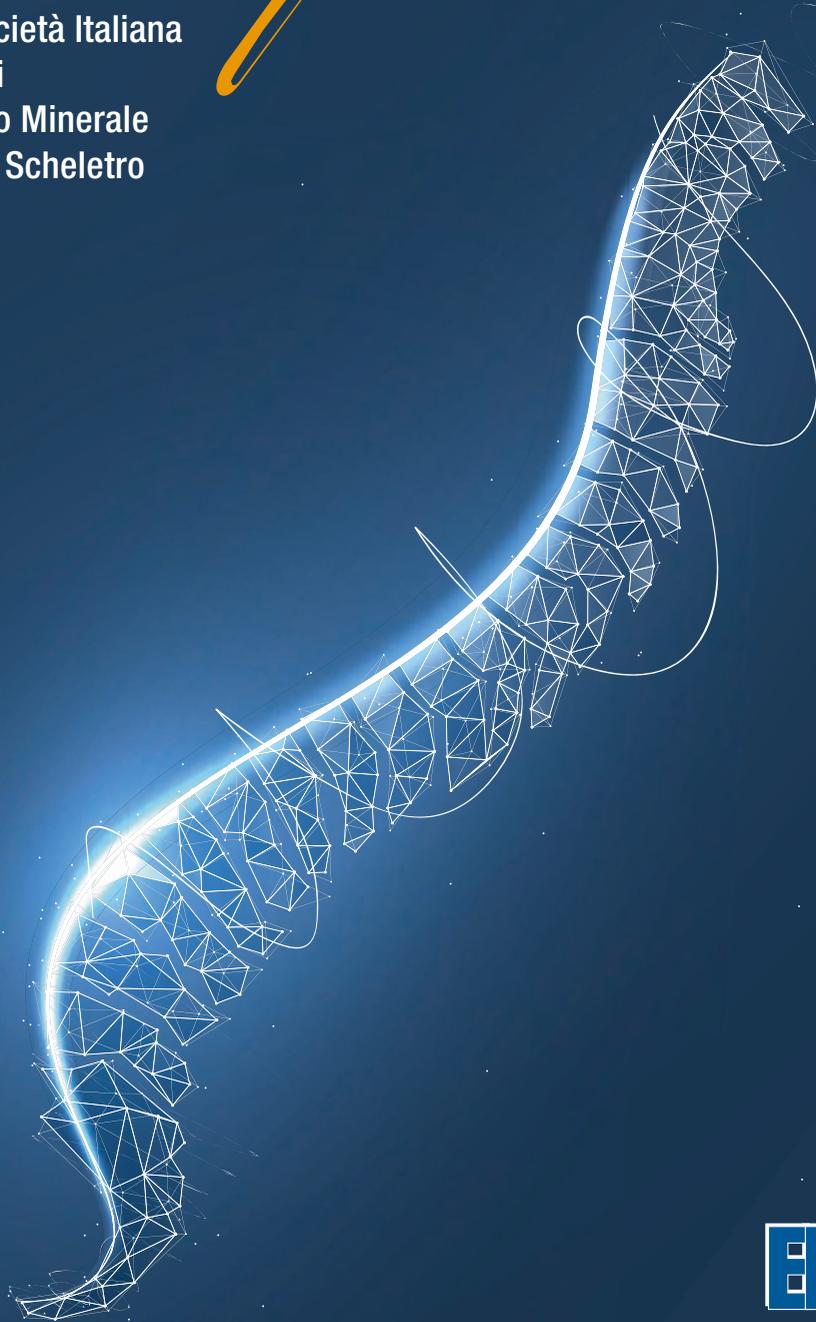


1 • 1 • 2020

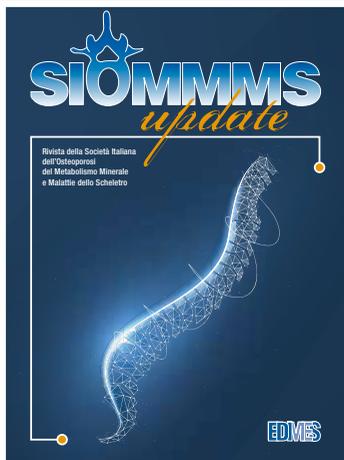
# SIOMMMMS

*update*

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



**EDMES**



1 • 1 • 2020

*Chief Editor*

**Maurizio Rossini**  
*Sezione di Reumatologia,  
Università di Verona*

*Co-Editors*

**Iacopo Chiodini**  
*Milano*

**Daniela Merlotti**  
*Siena*

*Ha collaborato in questo numero*

**Vania Braga** • Verona

**Cristina Cipriani** • Roma

**Gianluigi Fabbriciani** • Milano

**Matteo Longhi** • Milano

**Sandro Mazzaferro** • Roma

**Carmelo Messina** • Milano

**Salvatore Minisola** • Roma

**Maria Pasquali** • Roma

**Luca Maria Sconfienza** • Milano

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

**EDIMES**

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

*Edizioni Internazionali srl*

Divisione EDIMES  
EDIZIONI MEDICO SCIENTIFICHE - PAVIA  
Via Riviera 39 - 27100 Pavia  
Tel. 0382526253 r.a. - Fax 0382423120  
E-mail: edint.edimes@tin.it

# SOMMARIO

## Editoriale

Editorial ..... 3

Maurizio Rossini

## La sarcopenia

Sarcopenia ..... 4

Gianluigi Fabbriciani, Carmelo Messina,  
Luca Maria Sconfienza, Matteo Longhi

## I marker di turnover trovano un impiego utile nella pratica clinica dell'osteoporosi?

The clinical utility of turnover makers in osteoporosis management? ..... 12

Vania Braga

## La biopsia ossea nella pratica clinica

Bone biopsy in clinical practice ..... 17

Cristina Cipriani, Salvatore Minisola,  
Maria Pasquali, Sandro Mazzaferro

## XX CONGRESSO NAZIONALE SIOMMMS Virtual Congress

..... 23

ABSTRACT



© Copyright 2020

Edizioni Internazionali srl  
Divisione EDIMES  
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

Via Riviera, 39 - 27100 Pavia  
Tel. 0382526253 - Fax 0382423120  
E-mail: edint.edimes@tin.it

*Direttore Responsabile*  
Paolo E. Zoncada

Tutti i diritti sono riservati.  
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo  
(compresi i microfilm e le copie fotostatiche)  
senza il permesso scritto dell'editore.

# Editoriale

## Editorial

Cari Soci,

come potete vedere il Consiglio Direttivo ha ritenuto giusto che la SIOMMMS avesse finalmente una sua Rivista.

L'esigenza deriva dalla necessità di un continuo e tempestivo aggiornamento sulle tematiche più attuali e dal desiderio di fornire ai Soci un maggior spazio editoriale per i loro contributi. Per questi fini si è ritenuto che il precedente strumento editoriale rappresentato dal Syllabus fosse superato, per la necessità di un mezzo di un aggiornamento più rapido, con una periodicità più frequente e che prevedesse nuovi spazi dedicati ai Soci e per eventuali comunicazioni da parte del Consiglio Direttivo.

Ecco perché SIOMMMS UPDATE, nuova Rivista con periodicità trimestrale, scaricabile in pdf dal nostro sito.

Come vedete il primo numero prevede approfondimenti ed aggiornamenti su tematiche di grande attualità, grazie al generoso contributo di esperti Soci. Ospita anche la pubblicazione degli abstracts inviati al nostro XX Congresso Nazionale.

Permettetemi di ringraziare in particolare i Coordinatori della Commissione Editoriale Daniela Merlotti e Iacopo Chiodini e tutto i Componenti del Consiglio Direttivo che ne hanno consentito la realizzazione.

Buona Lettura

Il Presidente  
*Maurizio Rossini*

# La sarcopenia

## Sarcopenia

Gianluigi Fabbriani<sup>1</sup>, Carmelo Messina<sup>2</sup>, Luca Maria Sconfienza<sup>2,3</sup>, Matteo Longhi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, U.O. Reumatologia, Milano;

<sup>2</sup>IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, U.O. Radiologia, Milano;

<sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute, Università degli Studi di Milano

**SUMMARY** Sarcopenia is a progressive and generalized muscle disorder characterized by a reduction in the number and diameter of muscle fibers, as well as by the loss of fast fibers which are replaced by slow fibers. The prevalence is higher in males, particularly if institutionalized and with low BMI.

The EWGSOP2 distinguishes for classification purposes between a primary sarcopenia (more common), when there are no other causes than aging, and a secondary form in the presence of aetiological factors operating through various pathogenetic mechanisms.

In sarcopenia, muscle tone and activity are reduced and this results in difficulties in balance and walking.

It is universally recognized that regular physical activity and a balanced and complete diet are essential to prevent sarcopenia.

Sarcopenia is a morbid condition involving skeletal muscle with systemic relapses. It is an underestimated and widespread condition, with a progressive trend, albeit within certain limits, reversible. It represents one of the most relevant clinical conditions related to aging both from a clinical-functional and socio-economic point of view, as it is a predictor of reduced mobility, disability, poor quality of life, hospitalization, increased mortality. In general, sarcopenia is considered as a negative predictor of the outcome of a very large number of pathological conditions.

**Keywords:** *Skeletal muscle, physical activity, diet, disability.*

## Introduzione

Parlare di sarcopenia equivale a parlare di apparato muscolo scheletrico (MSc). Descriveremo pertanto dapprima parametri anatomo-funzionali del MSc e modalità idonee a valutarli in linea con le recenti linee guida dell'*European Working Group on Sarcopenia in Older People del 2018 (EWGSOP2)*.

## Parametri anatomo-funzionali del MS

a) *Performance Muscolare Volontaria (PMV)*: capacità funzionale dell'organismo correlata alla locomozione ovvero la capacità di compiere un

determinato movimento volontario, coinvolge muscolo scheletrico, S.N.C., S.N.P., articolazioni e scheletro.

Fra i vari test volti a valutarla, il *Gait Speed* o velocità di cammino usuale è agevolmente utilizzabile nella pratica clinica, e consiste nel tempo impiegato per compiere 4 metri lineari - la misura di tale velocità può avvenire manualmente con un cronometro.

Un *valore di PMV*  $\leq 0,8$  m/secondo è segno di ridotta mobilità in entrambi i sessi.

b) *Forza Muscolare (FM)*: capacità di un muscolo di sviluppare una progressiva contrazione volontaria sino alla fase di interferenza [o massima contrazione o reclutamento volontario di tutte le

unità motorie (UM)] al fine di sviluppare una tensione utile al superamento di una resistenza.

Si misura con la forza di prensione manuale ovvero della stretta di mano (*grip strenght*) mediante dinamometro e ben correla con la PMV globale. Possiamo fare un parallelismo con la misurazione tramite assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) della massa ossea che, eseguita a livello di colonna/femore, è identificativa della mineralizzazione del tessuto osseo dell'intero scheletro. Il dinamometro palmare idraulico Jamar® è quello maggiormente validato.

I *cut-off* per la FM massimale di prensione su 3 prove (delle quali si sceglie la migliore) sono: 27 kg (uomini) e 16 kg (donne) e valori al di sotto indicano significativa riduzione della FM.

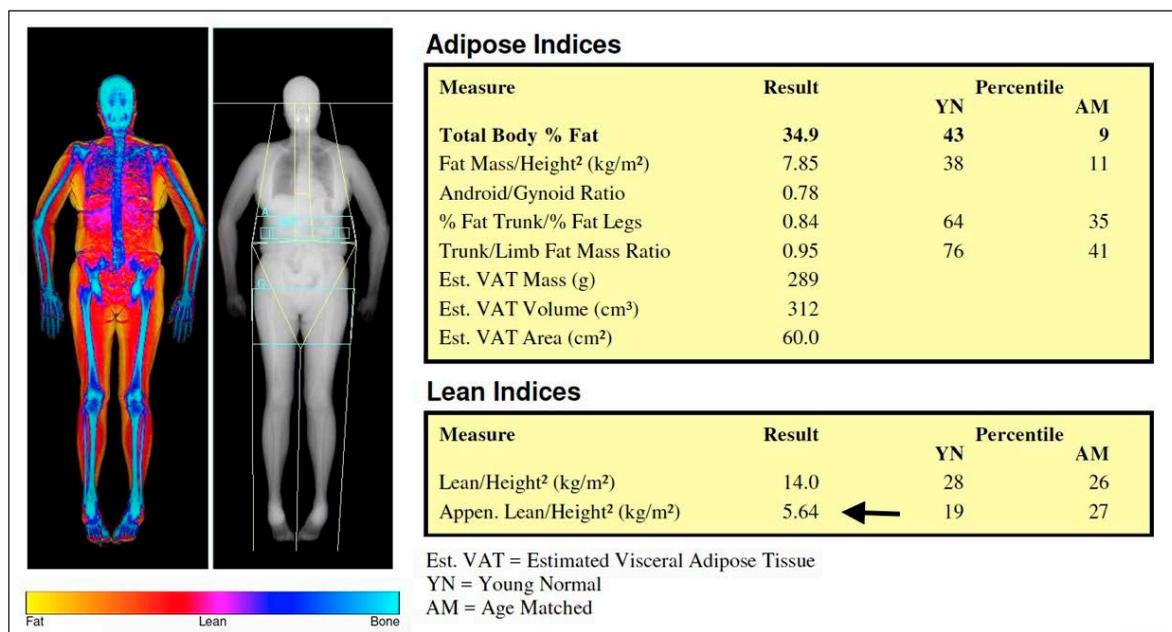
Nei pazienti non in grado di usare il dinamometro (es.: rizoartrosi, esiti di *ictus cerebri*), useremo *sit to stand test* o *chair stand test* ovvero la valutazione della capacità di alzarsi dalla sedia per 5 volte consecutive, senza utilizzare gli arti superiori. Il punteggio varia da 0 se incapace a 4 se la prova è svolta in meno di 11,2 secondi.

c) *Massa Muscolare (MM)* può essere stimata quantitativamente mediante varie tecniche di *imaging*. EWGSOP2 raccomanda nella pratica clinica la *scansione total body DXA* in grado di analizzare la composizione corporea e misurare la massa muscolare scheletrica appendicolare (*Appendicular Skeletal Muscle Mass = ASMM*), ovvero massa magra tissutale appendicolare. I valori assoluti di ASMM necessitano di essere indicizzati per la taglia corporea, in modo analogo a quanto viene fatto con il Body Mass Index (BMI); la modalità raccomandata a tal fine è quella di dividere l'ASMM per l'altezza, rapporto definito come indice di massa muscolare scheletrica (*Skeletal Muscle Index, SMI*).

Valori di SMI <6 kg/m<sup>2</sup> (F) e a <7 (M) sono diagnostici per sarcopenia (1, 2) (*Figura 1*).

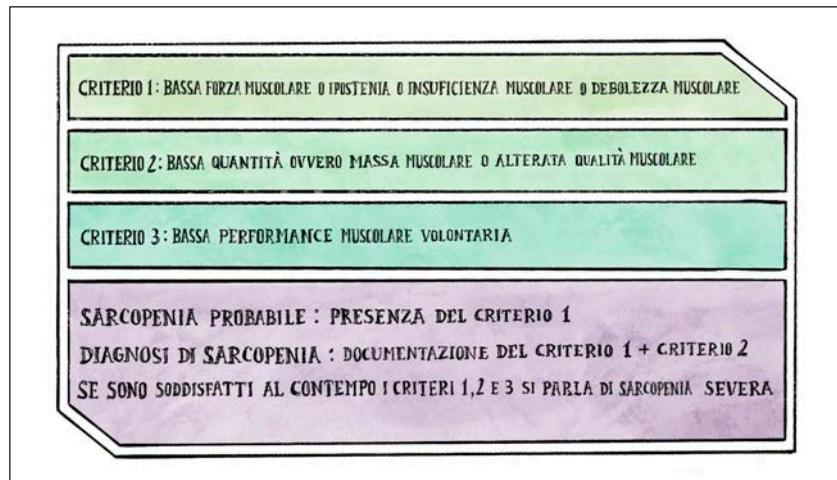
## Definizione e diagnosi

La sarcopenia è una patologia del muscolo progressiva e generalizzata caratterizzata da una riduzione del numero e diametro delle fibre mu-



**Figura 1 - Scansione DXA total body per la valutazione della composizione corporea in una paziente di 65 anni.** La scansione total body offre numerosi indici di massa grassa e di massa magra ai fini della valutazione della composizione corporea: tra questi, lo *Skeletal Muscle Index (SMI)*, vedi freccia, che, quando inferiore a 6 nella popolazione femminile, è indicativo di ridotta massa muscolare.

**Tabella 1 - Criteri EWGSOP2 per la diagnosi di sarcopenia.** (Illustrazione di Mattia Ammirati).



scolari, così come dalla perdita di fibre rapide che vengono rimpiazzate da fibre lente. Ciò causa in definitiva la perdita accelerata di MM e FM, frequente in età geriatrica a non solo (4).

Tale termine deriva dal greco e significa σάρξ e πένια “perdita di carne” ed è stato coniato nel 1988 da Irwin H Rosenberg (5).

Nel 2016 avviene il suo riconoscimento formale ed inserimento nella Classificazione Statistica Internazionale delle Malattie e dei Problemi Sanitari Correlati con il codice ICD-10-CM: M62.84.

I criteri diagnostici EWGSOP2 stabiliscono che la riduzione della FM ovvero l'insufficienza muscolare costituisce il criterio clinico cardine, la caratteristica *sine qua non* per il sospetto di sarcopenia: se presente ci fa considerare probabile tale diagnosi - le alterazioni di MM e qualità muscolare (QM) la confermano e la riduzione di PMV, la definisce come severa (Tabella 1) (1).

L'identificazione della sarcopenia nella pratica clinica può essere svolta tramite l'algoritmo diagnostico EWGSOP2 che si articola nelle fasi: *Find-Assess-Confirm-Severity o F-A-C-S*. (Figura 2):

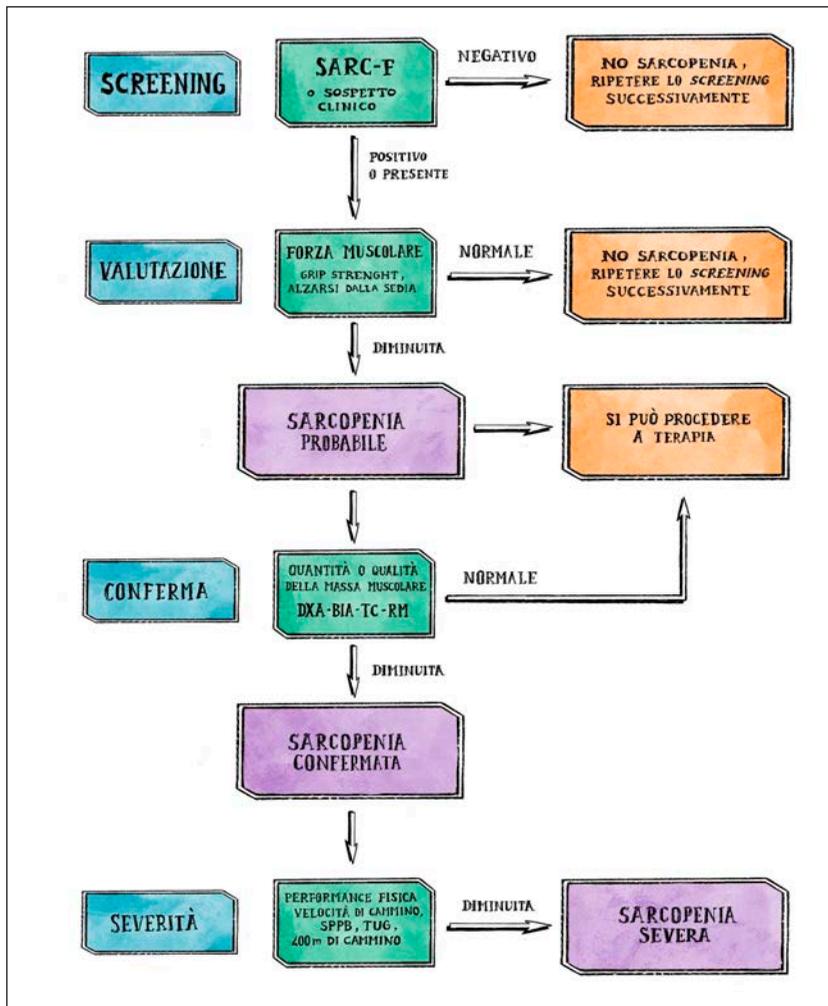
- *Find*: screening tramite questionario SARC-F, somministrabile al paziente stesso o al caregiver, se negativo esclude la diagnosi di sarcopenia in quanto ha bassa sensibilità/elevata specificità - è auto-compilato ovvero si basa sulla percezione del paziente delle sue limitazioni nel compiere 5 attività (Tabella 2). Ad ogni *item* viene assegnato un valore da 0 a 2 per un punteggio massimo di 10; valori > 0 =4

si associano a limitazione nelle attività fisiche ed elevato rischio di eventi avversi.

- *Assess*: misura della FM che, se normale, esclude la sarcopenia e suggerisce valutazione a distanza.
- *Confirm*: valutazione di MM o QM.
- *Severity*: valutazione della PMV per definire la severità della sarcopenia.

La QM è un parametro fondamentale per quanto non ancora del tutto conosciuto, ed esprime l'architettura di muscolo e della UM. Non esistono al momento metodiche facilmente utilizzabili nella pratica clinica per la misurazione della QM. In ricerca si usa lo studio RM della sezione trasversa di specifici gruppi muscolari in determinate regioni corporee, sfruttando la caratteristica intrinseca della metodica di discriminare i segnali correlati alle diverse componenti tissutali (acqua, muscolo, grasso). In RM è possibile disporre di varie sequenze e tecniche quali:

- 1) la sequenza Dixon-MR consente, tramite la soppressione selettiva dei segnali di acqua e grasso, di misurare il volume muscolare ed il grado di infiltrazione adiposa;
- 2) la sequenza DTI-MR valuta il grado di anisotropia della diffusione dell'acqua a livello delle fibre muscolari, rivelando informazioni relative alla microstruttura muscolare;
- 3) la spettroscopia-MR valuta i livelli di specifici metaboliti in specifiche strutture anatomiche, permettendo di misurare l'esatta quantità di grasso intracellulare (5).



**Figura 2 - Algoritmo EWG-SOP2 per eseguire diagnosi di sarcopenia e quantificare la severità.**

\*Considerare sempre anche altre cause di bassa FM indipendenti dal muscolo quali: depressione, ictus cerebrali, disturbi dell'equilibrio, vasculopatie. (Illustrazione di Mattia Ammirati).

### Epidemiologia

La prevalenza è maggiore nel sesso maschile, in particolare se istituzionalizzati e con basso BMI, e varia in funzione della popolazione e della metodica di *screening* utilizzata. Uno studio condotto in UK in soggetti di età media di 67 anni ha mostrato una prevalenza del 4,6% nel sesso M e del 7,9% nel sesso F usando i criteri EWGSOP2 (6) - tali dati risultano molto differenti rispetto a dati americani dai quali emerge una prevalenza molto più alta, pari al 36,5% in soggetti di circa 70 anni (7).

### Patogenesi

MM e FM variano durante la vita: i livelli massimali si raggiungono a 40 anni circa, sono maggiori nel sesso maschile - successivamente ne

inizia il declino realizzantesi attraverso vari meccanismi patogenetici quali:

- 1) alterato rimodellamento dell'UM, dovuto alla riduzione dei motoneuroni responsabili dell'invio dei segnali di inizio movimento dal cervello al muscolo, unitamente ad insufficiente attivazione delle cellule "satelliti" che all'interno del muscolo possono trasformarsi (in determinate condizioni) in fibre muscolari aggiuntive;
- 2) sintesi/rigenerazione proteica alterata, ovvero non idonea a sostenere la MM;
- 3) alterato bilancio ormoni anabolici (es.: testosterone) - segnali catabolici (es.: TNF- $\alpha$ );
- 4) bassa densità capillare del MS, ovvero perfusione non adeguata a sostenere la FM.

	COMPONENTE	DOMANDA	PUNTEGGIO
	<b>FORZA</b>	LE È DIFFICOLTOSO SOLLEVARE /TRASPORTARE 10KG ?	MAI : 0 TALVOLTA : 1 SPESSE O INABILE : 2
	<b>ASSISTENZA NELLA DEAMBULAZIONE</b>	LE È DIFFICOLTOSO CAMMINARE ALL'INTERNO DELLA SUA STANZA ?	MAI : 0 TALVOLTA : 1 SPESSE, USA AUSILI O INABILE : 2
	<b>ALZARSI DALLA SEDIA</b>	LE È DIFFICOLTOSO ALZARSI DAL LETTO O DALLA SEDIA ?	MAI : 0 TALVOLTA : 1 SPESSE O INABILE : 2
	<b>SALIRE LE SCALE</b>	LE È DIFFICOLTOSO SALIRE 10 SCALINI ?	MAI : 0 TALVOLTA : 1 SPESSE O INABILE SENZA AIUTO : 2
	<b>CADUTE</b>	QUANTE VOLTE È CADUTO NELL'ULTIMO ANNO ?	NESSUNA : 0 1-3 CADUTE : 1 4 O PIÙ CADUTE : 2

**Tabella 2 - Screening SARC-F per la diagnosi di sarcopenia. (Illustrazione di Mattia Ammirati).**

L'invecchiamento innesca i meccanismi di cui sopra, mentre profilo genetico e stile di vita (soprattutto esercizio fisico/alimentazione) li influenzano ovvero possono favorirli od opporsi ad essi, e da ciò ne consegue il diverso tasso di velocità nella perdita di MM e FM dopo i 40 anni.

### Eziologia

L'EWGSOP2 distingue a fini classificativi tra una sarcopenia primaria (più comune) quando non vi siano altre cause se non l'invecchiamento, ed una forma secondaria in presenza dei fattori eziologici sotto-indicati operanti attraverso vari meccanismi patogenetici.

Viene distinta anche una forma acuta (insorgenza <6 mesi) ed una forma cronica.

#### *Sarcopenia primaria*

Invecchiamento - correlata

#### *Sarcopenia secondaria*

Patologie sistemiche croniche - correlata:

- condizioni infiammatorie quali insufficienza d'organo e neoplasie;
- artrosi;
- disordini neurologici.

Inattività - correlata:

- vita sedentaria (limitata mobilità/allettamento);
- inattività fisica.

Malnutrizione - correlata:

- ridotta assunzione di calorie o malassorbimento;
- anoressia correlata a farmaci;
- sovr-alimentazione/obesità (1).

### Quadro clinico

Nella sarcopenia si riduce il tono muscolare ovvero l'attività muscolare che mantiene la postura opponendosi alla gravità: ne deriva difficoltà nell'equilibrio e nel deambulare.

La contrazione muscolare è implicata nella termogenesi: ne consegue una alterata termoregolazione/produzione base di energia in caso di sarcopenia.

Il tessuto muscolare è uno dei maggiori contribuenti dell'azione periferica dell'insulina sulla captazione del glucosio circolante: la sarcopenia condiziona quindi una insulino-resistenza e conseguente alterata composizione corporea nel paziente sarcopenico.

Tra osso e muscolo esiste un legame di tipo anatomico per l'interazione meccanica, embriologico - osteoblasti e cellule muscolari hanno un comune precursore, la cellula mesenchimale - ed un *cross-talk* biochimico/endocrino/metabolico (unità osteo-muscolare) tanto che è possibile

affermare che un muscolo difettoso conduca ad un osso difettoso e viceversa. Il muscolo produce infatti numerosi fattori osteogenici quali IGF-I, IGFBP-5, FGF-2, SPARC, osteonectina, TGFbeta-1, MMP-2. L'eziopatogenesi di osteoporosi e sarcopenia pertanto si sovrappongono in parte e la loro co-esistenza definisce l'entità nota come osteosarcopenia. Si tratta di una emergente "geriatric giant" (tanto che il numero delle pubblicazioni relative dal 2011 al 2020 è aumentato di circa 35 volte) caratterizzata da un circolo vizioso nel quale la riduzione di FM causa maggior rischio di cadute e fratture e queste ultime si associano a maggior rischio di sviluppare un *impairment* muscolare e pertanto di incorrere in nuove fratture. I principali fattori in grado di sottendere sia l'osteoporosi che la sarcopenia sono i seguenti: età, carenza di vitamina D, infiammazione, infiltrazione adiposa del tessuto adiposo, lipotossicità locale e sistemica, inattività fisica, comorbidità, uso di corticosteroidi, fattori genetici, disfunzioni metaboliche. È interessante altresì come vi siano anche dati che dimostrano efficacia sia sull'osso che sul muscolo di uno stesso principio attivo, come ad esempio è stato visto per gli anticorpi anti-miostatina, ormone della crescita, testosterone e denosumab. Relativamente a denosumab in particolare è stato visto che esso è in grado di ridurre il rischio di cadute nel FREEDOM trial e che è in grado di aumentare la FM e la sensibilità insulinica sia in ratti osteoporotici che nell'uomo candidandosi così come un nuovo possibile approccio terapeutico per la sarcopenia.

## Prevenzione e terapia

È universalmente riconosciuto che una regolare attività fisica ed un regime alimentare equilibrato e completo siano fondamentali per prevenire la sarcopenia.

L'esercizio fisico in particolare è il trattamento di scelta. Il MSc presenta funzione endocrina, produce miochine in grado di attivare vie metaboliche, intervenire sulla crescita muscolare stessa e condurre a numerose azioni (Figura 3) (8). La produzione di miochine dipende dai seguenti fattori: età, sesso, tipo di esercizio svolto, durata, intensità. Gli esercizi di resistenza a moderata

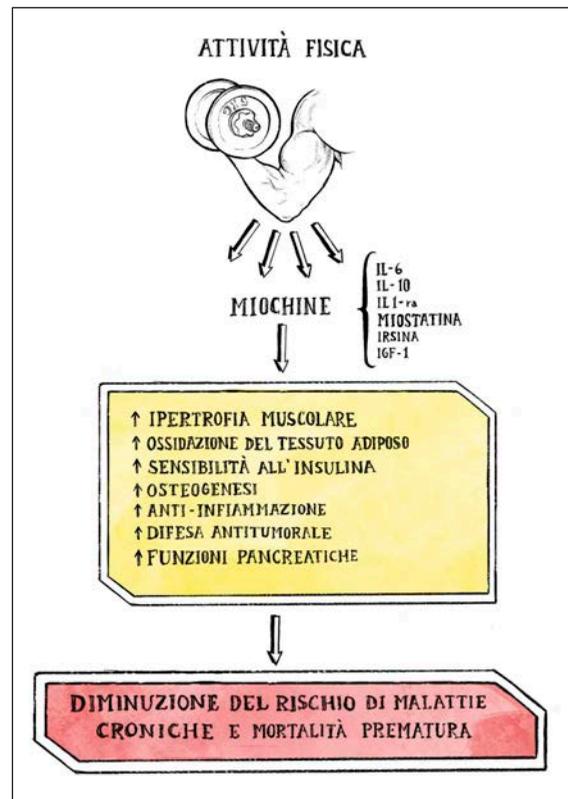
intensità sembrano sortire i maggiori risultati se condotti naturalmente con durata e frequenza idonee.

Il fabbisogno proteico nella dieta nel soggetto anziano è circa 1,2 g/kg: se la dieta non lo apporta, va considerata la somministrazione di proteine o aminoacidi essenziali - questi stimolano maggiormente la sintesi proteica, specialmente se assunti dopo l'esercizio poiché ne favoriscono la riparazione. Risulta anche importante correggere altre carenze nutrizionali/vitaminiche (es.: vitamina D).

Non vi sono farmaci attualmente approvati per la terapia della sarcopenia.

I *trials* clinici randomizzati e controllati in ambito di sarcopenia attualmente in corso a livello internazionale stanno indagando gli aspetti prima citati, ne riportiamo alcuni:

- 1) *esercizio fisico*: programmi di esercizio fisico completo (forza, resistenza e allungamento)



**Figura 3 - Il muscolo è un organo endocrino.** (Illustrazione di Mattia Ammirati).

condotti per 60 minuti/3 volte a settimana, ecc.;

- 2) *nutrizione*: proteine intere (es.: alimenti addizionati), integrazione di aminoacidi a catena ramificata, astaxantina, acidi-grassi omega 3, vitamina D, carnitina ecc.;
- 3) *farmaci*: bimagrumab, allopurinolo, testosterone, cetilipiridinio cloruro, ecc. (9).

Riguardo a denosumab, nell'essere umano i suoi effetti benefici sul muscolo scheletrico erano stati suggeriti in casi rari di distrofia muscolare. Bonnet et al. hanno successivamente dimostrato che denosumab si è dimostrato in grado in un gruppo di 18 donne osteoporotiche in un arco di osservazione pari a 3 anni di prevenire la perdita di massa magra e migliorare la FM misurata tramite "hand grip". Di rilievo altresì il fatto che il miglioramento della FM ottenuto con denosumab si era dimostrato strettamente correlato con l'incremento della densità minerale ossea mentre nessun effetto sulla FM era stato mostrato dai bisfosfonati. Queste osservazioni sembrano suggerire pertanto un effetto positivo specifico per denosumab sul muscolo correlato all'inibizione di RANK-L e che potrebbe spiegare quel 21% di riduzione delle cadute precedentemente osservato nel FREEDOM trial (10).

## Conclusioni

La sarcopenia è una condizione morbosa che coinvolge il MS con ricadute a livello sistemico. Si tratta di una condizione sottostimata e diffusa, con andamento progressivo seppur entro certi limiti reversibili. Rappresenta una delle condizioni cliniche correlate all'invecchiamento più rilevanti sia dal punto di vista clinico-funzionale che socio-economico, poiché predittiva di ridotta mobilità, disabilità, scarsa qualità di vita, ospedalizzazione, aumentata mortalità. In generale, la sarcopenia è considerata come predittore negativo dell'outcome di numerosissime condizioni patologiche.

È auspicabile che la diagnosi precoce e la prevenzione di questa condizione vengano implementate: la prima attraverso almeno diffondendo lo *screening* SARC-F, la seconda mediante educazione ad uno stile di vita corretto. In linea con l'*International Clinical Practice Guidelines For Sarcopenia* è raccomandato eseguire il SARC-F annualmente in tutti i soggetti di età >65 anni o indipendentemente dall'età in caso di importanti eventi quali cadute/ospedalizzazione.

Alla luce dell'esistenza dell'osteo-sarcopenia tale *screening* sarebbe raccomandabile a giudizio degli autori anche nel paziente a rischio di frattura. ■

**RIASSUNTO** La sarcopenia è un disturbo muscolare progressivo e generalizzato caratterizzato da una riduzione del numero e del diametro delle fibre muscolari, nonché dalla perdita di fibre veloci che vengono sostituite da fibre lente. La prevalenza è maggiore nei maschi, soprattutto se istituzionalizzati e con un BMI basso.

L'EWGSOP2 distingue ai fini della classificazione tra una sarcopenia primaria (più comune), quando non esistono cause diverse dall'invecchiamento, e una forma secondaria in presenza di fattori eziologici operanti attraverso vari meccanismi patogenetici.

Nella sarcopenia, il tono muscolare e l'attività sono ridotti e questo si traduce in difficoltà di equilibrio e deambulazione.

È universalmente riconosciuto che un'attività fisica regolare e una dieta equilibrata e completa sono essenziali per prevenire la sarcopenia.

La sarcopenia è una condizione morbosa che coinvolge il muscolo scheletrico con recidive sistemiche. È una condizione sottovalutata e diffusa, con un andamento progressivo, seppur entro certi limiti, reversibile. Rappresenta una delle condizioni cliniche più rilevanti legate all'invecchiamento sia dal punto di vista clinico-funzionale che socio-economico, in quanto predittore di ridotta mobilità, disabilità, scarsa qualità della vita, ospedalizzazione, aumento della mortalità.

**Parole chiave:** *Muscolo, attività fisica, dieta, disabilità.*

## Bibliografia

1. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48: 16-31.
2. Messina C, Maffi G, Vitale JA, et al. Diagnostic imaging of osteoporosis and sarcopenia: a narrative review. *Quant Imaging Med Surg*. 2018; 8: 86-99.
3. Heymsfield SB, Gonzalez MC, Lu J, et al. Skeletal muscle mass and quality: evolution of modern measurements concepts in the context of sarcopenia. *Proc Nutr Soc*. 2015; 74355-74366.
4. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *J Nutr*. 1997; 127: 990S-991S.
5. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019; 393: 2636-2646.
6. Patel HP, Syddhal HE, Jameson K, et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition: findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS). *Age Ageing*. 2013; 42: 378-384.
7. Brown JC, Harhay MO, Harhay MN, et al. Sarcopenia and mortality among a population-based sample of community-dwelling older adults. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2015 n/a-n/a.
8. Leal LG, Lopes MA, Batista ML Jr. Physical Exercise-Induced Myokines and Muscle-Adipose Tissue Crosstalk: A Review of Current Knowledge and Implications for Health and Metabolic Diseases. *Front Physiol*. 2018; 9: 1307.
9. <https://clinicaltrials.gov>.
10. Bonnet N, Bourgoin L, Biver E. RANKL inhibition improves muscle strength and insulin sensitivity and restores bone mass. *J Clin Invest*. 2019; 129: 3214-3223.

# I marker di turnover trovano un impiego utile nella pratica clinica dell'osteoporosi?

The clinical utility of turnover makers in osteoporosis management?

Vania Braga

Centro Osteoporosi ULSS 9, Verona

**SUMMARY** The aim of this study is to perform an upgrade of the usefulness of bone turnover markers (BTM) in management of osteoporosis, based on a review of the relevant literature.

Different validated bone turnover markers with high sensitivity and specificity are available. The indicators most important include aminoterminal propeptide of type I procollagen (PINP) as bone formation marker, and C-telopeptide of type I collagen (CTX) as bone resorption marker.

Both PINP and CTX levels are increased after the menopause, and are early reduced from baseline after bisphosphonates therapy, reflecting the effect of treatment before bone mineral density (BMD) changes. Therefore many studies proposed that BTM tested during therapy, can be used to monitor the efficacy of treatment and to improve the compliance of the patients.

The other issue is how the BTMs valuation has important clinical significance to reflect the osteoporosis progress, also in monitoring the withdrawal of treatment.

Until now, although there is no large statistical data, nevertheless different studies have reported that there is a modest but significant association between BTM and the risk of osteoporotic fracture (OF). Generally both PINP and CTX levels are higher in the fracture subjects than in non-fracture subjects.

It seems that particularly CTX valuation prior to changes in BMD, has an evident advantage when considering drug pause for osteoporosis treatment. In this condition, the CTX levels increase more than least significant change and/or reference range, reflects acceleration of bone resorption and possible increase of fracture risk.

In conclusion the bone markers valuation has clinical utility in monitoring osteoporosis therapy and could be of great significant also during treatment discontinuation in the follow-up observations of osteoporosis. The detection of different markers of bone turnover, PINP and CTX combined with significant specific clinical data, may represent some guidance for clinical practice to consider to take reasonable intervention therapy.

**Keywords:** Bone turnover, markers, BTM, bone mineral density, BMD, osteoporosis therapy, bisphosphonates.

## Introduzione

### Indicazioni all'utilizzo dei marker di turnover

Gli indici di turnover osseo (BTM) più studiati sono rappresentati dal procollagene aminoterminale di tipo I (PINP), come indice di neoformazione e dal telopeptide carbossiterminale di tipo I (CTX), come indice di riassorbimento.

L'impiego dei marker di turnover nella pratica clinica appare limitato, soprattutto a causa della scarsa riproducibilità dei dosaggi. Pertanto i BTM non vengono raccomandati per selezionare i pazienti a rischio di frattura né per predire la perdita ossea (1). Tuttavia si può considerare un loro utilizzo clinico nel singolo paziente in due condizioni particolari: per monitorare la risposta e l'aderenza al trattamento (2-4) e durante la so-

sospensione del trattamento, come ulteriore dato di supporto per il clinico nella valutazione della ripresa del trattamento (5).

### **Come valutare i BTM nel singolo individuo**

I livelli di BTM osservati individualmente appaiono clinicamente significativi, se le relative variazioni rispetto al valore basale risultano superiori alla variazione minima significativa (least significant change (LSC)). Un altro approccio è quello di confrontare i valori assoluti dei BTM con un intervallo di riferimento standard premenopausale di donne sane, e di verificare che rientrino in questo range (3).

Generalmente, nella pratica clinica, si ottengono le misurazioni assolute degli indici di turnover piuttosto che le variazioni percentuali e il LSC. Le misurazioni dei BTM al baseline ovvero prima del trattamento o non sono disponibili oppure non sono confrontabili perché i dosaggi eseguiti in laboratori differenti non sono standardizzati, e gli intervalli di riferimento possono essere diversi.

In ogni caso le valutazioni dei marker ottenute al termine di un trattamento, possono comunque rappresentare un parametro basale utile al clinico, da confrontare con successive valutazioni dei BTM eseguite per monitorare nel tempo gli effetti della sospensione della terapia (6).

### **Andamento degli indici di turnover durante la terapia con Bisfosfonati orali**

In base a quanto riportato dagli studi, l'aderenza alla terapia orale con i vari Bisfosfonati (BP) rappresenta un problema comune in quanto risulta essere generalmente bassa, il che inficia l'efficacia del trattamento per l'osteoporosi, nonché il rapporto costo-beneficio.

Il procollagene aminoterminale di tipo I (PINP) e il telopeptide carbossiterminale di tipo I (CTX), aumentano notevolmente dopo la menopausa. In corso di terapia con inibitori del riassorbimento, entrambi i marker del turnover si riducono in maniera considerevole e significativa entro il range premenopausale, in associazione ad un incremento dei valori della massa ossea (BMD).

La risposta degli indici di turnover osseo si osserva già dopo pochi mesi dall'avvio della terapia,

risultando di gran lunga più precoce delle variazioni densitometriche della massa ossea ottenute mediante tecnica DXA, che sono ritenute attendibili non prima di diciotto mesi di trattamento.

I bisfosfonati sono in grado di indurre entro i primi 3-6 mesi di terapia, una riduzione dei livelli dei marker di almeno il 40% fornendo così una veloce ed estesa informazione del successo terapeutico. Gli indici di turnover, inclusi sia quelli del riassorbimento che quelli della neoformazione, si mantengono mediamente ridotti per tutta la durata della terapia. La persistenza di questa condizione di basso turnover risulta associarsi nel tempo a continui benefici in termini di BMD e di riduzione del rischio di frattura (7).

Pertanto esistono i presupposti che in corso di trattamento con BP l'utilizzo dei marker possa risultare uno strumento vantaggioso per migliorare la compliance dei pazienti, e nello specifico per poter individuare quei soggetti che presentino problematiche legate all'assunzione dei farmaci, quali ad esempio una scarsa aderenza alla terapia, una bassa biodisponibilità del farmaco o l'interazione con altri farmaci (8, 9).

### **Monitoraggio degli indici di turnover durante la sospensione del trattamento per l'osteoporosi**

È consolidato dagli studi che i BP rimangono nell'osso anche dopo la sospensione del trattamento e il loro effetto antifratturativo può durare nel tempo (7).

Le linee guida internazionali suggeriscono che, nei pazienti che sono stati in trattamento per alcuni anni (3-5 anni) con i Bisfosfonati, e in cui il rischio attuale di frattura non risulti essere elevato, si possa ragionevolmente prevedere una pausa terapeutica di 2-3 anni (10).

La sospensione della terapia con BP produce a livello del turnover osseo un cambiamento di scenario legato al fatto che i livelli di BTM tendono a risalire e i valori di BMD tendono a calare. Pertanto i BTM soprattutto in virtù della loro precocità di risposta, possono rivelarsi utili nel monitorare gli effetti di uno stop della terapia, e nella valutazione di una ripresa del trattamento.

In letteratura, dagli studi di confronto condotti sugli effetti derivanti dalla sospensione della terapia con vari Bisfosfonati orali si osserva la risalita

di entrambi marker di turnover, CTX e PINP a livelli che comunque non sembrano raggiungere quelli osservati nel pretrattamento, e un calo contenuto, non clinicamente significativo dei valori della massa ossea (BMD) (5, 11).

I dati sull'incidenza di frattura risultano invece limitati, e non sono consistenti tra di loro, poiché non sono disponibili studi clinici randomizzati.

Tuttavia da dati più recenti sulle variazioni dei marker in assenza di terapia sembrano emergere alcuni aspetti interessanti. I livelli dei BTM cominciano a risalire in maniera molto precoce, vale a dire già dopo sei mesi dalla sospensione della terapia con Bisfosfonati (5). I decrementi rapidi dei livelli sia di CTX che di PINP appaiono associarsi a una perdita di massa ossea (BMD) che si osserva soprattutto a livello femorale, nel corso di due anni (6).

In uno studio retrospettivo (12) è emersa una correlazione significativa tra i valori sia di BMD e che di CTX con le fratture osteoporotiche, per cui i soggetti di età più avanzata che sono risultati essere i più esposti a fratturarsi, sono anche quelli con più ridotti valori densitometrici e più elevati livelli di CTX.

L'utilizzo del PINP nel predire le fratture sembrerebbe ancora da confermare (13), anche se in alcuni lavori è stato dimostrato avere un'indicazione di utilizzo (14).

Dunque, tutti questi nuovi dati potrebbero avere delle implicazioni importanti dal punto di vista clinico. Si può ipotizzare che una volta sospesi i Bisfosfonati orali, si assista ad un ritorno dei marker di turnover ai livelli pretrattamento, probabilmente anche in concomitanza con dati clinici significativi quale un evento fratturativo. Nella condizione in cui le variazioni dei BTM risultano superiori al least significant change oppure al range di riferimento premenopausale, si impone la valutazione della ripresa della terapia (6).

La scelta di utilizzare i BTM, in particolare il CTX nella pratica clinica si basa sia sulla evidente precocità della risposta di questi indici (11), sia sul fatto non meno importante, che l'esame densitometrico non è interpretabile in tempi brevi, o non è fattibile.

Analisi prospettiche e retrospettive riportano che il rischio di andare incontro a nuove frat-

ture cliniche appare del 20-40% più elevato nei soggetti che hanno interrotto la terapia con BP. Pertanto diventa cruciale sorvegliare periodicamente il paziente per non esporlo a questa situazione di rischio e per decidere in maniera tempestiva se riprendere il trattamento (15). Tra le ipotesi sui tempi di follow-up da adottare, emerge quella di prevedere un monitoraggio annuale dei BTM in chi sospende il trattamento. Infatti è proprio nei pazienti in cui i livelli dei marker misurati dopo un anno di stop dei Bisfosfonati, sono risultati superiori al LSC, che si sono registrate dopo due anni le perdite maggiori in termini di BMD (6).

Anche nei soggetti che interrompono un'altra terapia antirassorbitiva, quale il Denosumab, si osserva un aumento del turnover osseo che tuttavia è rapido ed esplosivo. Se con l'interruzione dei Bisfosfonati lo scenario appare più mitigato, con il turnover che può tornare al livello del baseline con perdita ossea più lenta e contenuta (16, 17), dopo lo stop del Denosumab le variazioni dei BTM appaiono di gran lunga più amplificate. I livelli sia di CTX e che di PINP risalgono ben oltre i valori iniziali del pretrattamento e si associano ad una accelerata perdita di massa ossea (18). Nel caso della sospensione del Denosumab è stata descritto un rapido calo dei valori di BMD associati a un'incidenza delle fratture vertebrali multiple intorno al 5% (15).

Il monitoraggio dei marker dunque consente anche di distinguere gli effetti della sospensione di terapie differenti, e di segnalare indirettamente l'opportunità di un intervento terapeutico. È noto che dopo la sospensione di terapie anaboliche, quali teriparatide e paratormone, il turnover osseo ritorni rapidamente ai livelli pre-trattamento e si assista pertanto ad una altrettanto rapida perdita degli incrementi della massa ossea precedentemente acquisiti (18).

## Conclusione

A seguito dell'interruzione della terapia con inibitori del riassorbimento (Bisfosfonati o Denosumab) si assiste ad un aumento dei valori dei marker di neoformazione e di riassorbimento (BTM), che riflette un aumento del turnover osseo.

La valutazione dei BTM nei pazienti che hanno interrotto la terapia per l'osteoporosi, potrebbe pertanto rappresentare un approccio utile per il clinico, per monitorare gli effetti della sospensione della terapia, e come ulteriore indicazione per decidere la ripresa della terapia, specialmente in quei soggetti che si suppone ad elevato rischio fratturativo.

Variazioni dei BTM nei pazienti che hanno fatto terapia con BP orali, che risultano essere

al disopra della variazione minima significativa (Least Significant Change, LSC) o del range medio di riferimento premenopausale, potrebbero predire o suggerire la perdita di massa ossea (BMD) ed un possibile aumento del rischio di frattura.

I soggetti invece in cui i livelli dei BTM continuano a mantenersi soppressi, è verosimile pensare che la massa ossea sia stabile e che si possa mantenerli senza terapia. ■

**RIASSUNTO** I marker di turnover osseo (BTM) sono ampiamente utilizzati nella gestione dell'osteoporosi in corso di terapia. Gli indicatori più studiati sono il procollagene aminoterminale di tipo I (PINP), come indice di neoformazione e il telopeptide carbossiterminale di tipo I (CTX), come indice di riassorbimento.

Dopo la menopausa si assiste ad un aumento del turnover osseo con perdita di massa ossea, e la terapia con inibitori del riassorbimento è in grado di ridurre efficacemente il turnover osseo. È noto dalla letteratura che i marker sono in grado di valutare le modificazioni indotte dalla terapia per l'osteoporosi. Il vantaggio del loro utilizzo sta nel fatto che è possibile osservare variazioni significative in maniera precoce, già dopo pochi mesi dall'inizio del trattamento, mentre con la densitometria occorre attendere almeno diciotto mesi. Tuttavia la variabilità analitica e biologica globale, nonché i costi di questi indicatori che appaiono ancora elevati, possono condizionare l'utilità di dosarli nella pratica clinica quotidiana.

Secondo gli studi più recenti il monitoraggio dei marker del turnover potrebbe rivelarsi particolarmente utile quando la terapia per l'osteoporosi è stata sospesa, per esempio per mancata compliance da parte del paziente o durante la cosiddetta vacanza terapeutica. Il riscontro di un rialzo dei valori dei BTM, in particolare del CTX, di entità superiore alla variazione minima significativa (LSC) o ai valori basali in pretrattamento, potrebbe riflettere una perdita di massa ossea in associazione ad un aumento del rischio di frattura, e quindi costituire un dato utile al clinico per riconsiderare di riprendere la terapia.

**Parole chiave:** *Marker, turnover osseo, massa ossea, BMD, terapia dell'osteoporosi-bisfosfonati.*

## Bibliografia

1. Wheeler G, Elshahaly M, Tuck SP, et al. Clinical utility of bone turnover markers in monitoring the withdrawal of treatment with oral bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *J Translational Med.* 2013; 11: 2-14.
2. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine Position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med.* 2011; 49: 1271-74.
3. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, et al. for the prediction of fracture risk and monitoring osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int.* 2011; 22: 391-420.
4. Diez-Perez A, Naylor KE, Abrahamsen B, et al. International Osteoporosis Foundation and European Calcified Tissue Society Working Group. Recommendations for the screening of adherence to oral bisphosphonates. *Osteoporos Int.* 2017; 28: 767-74.
5. Naylor KE, Bradburn M, Paggiosi MA, et al. Effect of discontinuing oral bisphosphonate treatments for postmenopausal osteoporosis on bone turnover markers and bone density. *Osteoporos Int.* 2018; 29: 1407-17.
6. Naylor KE, McCloskey EV, Jacques RM, et al. Clinical utility of bone turnover markers in monitoring the withdrawal of treatment with oral bisphosphonates in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2019; 30: 917-22.
7. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006; 296: 2927-38.

8. Jordan N, Barry M, Murphy E. Comparative effects of antiresorptive agents on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *Clin Interv Aging*. 2006; 1: 1555-65.
9. Baxter I, Rogers A, Eastell R, Peel N. Evaluation of urinary N-telopeptide of type I collagen measurements in the management of osteoporosis in clinical practice. *Osteoporos Int*. 2013; 24: 941-47.
10. Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2016; 31: 16-35.
11. Chubb SAP, Vasikaran SD. Measurement and clinical utility of betaCTX in serum and plasma. *Adv Clin Chem*. 2017; 81: 97-134.
12. Qu X, Zheng B, Chen T, et al. Bone turnover markers and bone mineral density predict osteoporotic fractures in older women: a retrospective comparative study. *Orthopedic surgery*. 2019; 12: 116-123.
13. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5: 908-23.
14. Dai Z, Wang R, Ang LW, et al. Bone turnover biomarkers and risk osteoporotic hip fracture in an Asian population. *Bone*. 2016; 83: 171-77.
15. Dennison EM, Cooper C, Kanis JA, et al. Fracture risk following intermission of osteoporosis therapy. *Osteoporos Int*. 2019; 30: 1733-43.
16. Eastell R, Christiansen C, Grauer A, et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2011; 26: 530-37.
17. Miller PD, Bolognese MA, Lewiecki EM, et al. Effects of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial. *Bone*. 2008; 43: 222-29.
18. Adami S, Idolazzi L, Fracassi E, et al. Osteoporosis treatment: when to discontinue and when to re-start. *Bone Research*. 2013; 4: 323-35.

# La biopsia ossea nella pratica clinica

## Bone biopsy in clinical practice

Cristina Cipriani<sup>1</sup>, Salvatore Minisola<sup>1</sup>, Maria Pasquali<sup>2</sup>, Sandro Mazzaferro<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma;

<sup>2</sup>Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma

**SUMMARY** Bone biopsy is a moderately invasive procedure aimed at obtaining a specimen of bone tissue by the transiliac approach. It represents the gold standard in the differential diagnosis of metabolic bone disease. In clinical practice, bone biopsy is not routinely performed, as the non-invasive methods allow clinicians to perform a correct diagnostic and therapeutic algorithm in the majority of the cases. However, bone biopsy is required in specific cases with the aim of making a differential diagnosis and starting the specific therapy. It is therefore essential for clinicians dealing with patients with metabolic bone disease to know the main indications for bone biopsy, as well as the procedures for obtaining the specimen, the interpretation of the results and their utility in the diagnostic and therapeutic approach to patient.

The bone biopsy specimen is taken at the anterior superior iliac spine by a transcortical method in order to obtain the two cortices and the trabecular bone. The specimen is then analyzed for histological and histomorphometric examination. These methods allow the diagnosis of the specific metabolic bone disease; the study of the trabecular, cortical, and bone marrow structure; the evaluation of bone remodeling; the assessment of the degree of mineralization.

This chapter summarizes the main topics on the indications to bone biopsy, the procedure, the specimen analyses and interpretation of results. The primary aim is to provide clinicians with useful information to be applied in clinical practice.

**Keywords:** *Bone biopsy, Osteoporosis, fractures, chronic kidney disease.*

## Introduzione

La biopsia ossea è una procedura invasiva che rappresenta il gold standard per la diagnosi delle malattie metaboliche dell'osso. Dal punto di vista teorico, infatti, la diagnosi certa della specifica patologia metabolica dello scheletro, è possibile solo tramite esame istologico e istomorfometrico su campione di biopsia ossea. Da un punto di vista pratico, però, la biopsia ossea ha indicazione solo in situazioni cliniche particolari. Tra queste ultime, vi sono l'osteoporosi grave in cui l'inquadramento clinico-diagnostico e gli esami di laboratorio non abbiano portato a una diagnosi conclusiva, le malattie rare, la malattia renale

cronica. Trattandosi di una metodica invasiva, è importante che la decisione di effettuare la biopsia venga presa prendendo in considerazione quanto le informazioni da essa desunte abbiano un risvolto clinico nel singolo caso, in particolare dal punto di vista diagnostico-terapeutico. Essa non rappresenta dunque un esame effettuato di routine nella pratica clinica, in cui gli strumenti tipicamente utilizzati permettono nella stragrande maggioranza dei casi di seguire un corretto algoritmo diagnostico e impostare una terapia specifica. Vi sono però pochi casi in cui l'esame ha indicazione; è perciò importante che il clinico conosca quali sono le indicazioni specifiche e indirizzi il paziente verso l'esecuzione di tale

esame, nel proprio Centro o in uno dei Centri di riferimento in cui esso viene effettuato.

## Indicazioni alla biopsia ossea

Le principali indicazioni alla biopsia ossea nella pratica clinica sono riassunte nella *Tabella 1*. Tra esse, le due condizioni che più frequentemente costituiscono un'indicazione all'esecuzione della biopsia ossea sono l'osteoporosi severa in assenza di cause apparenti e la diagnosi differenziale della patologia ossea in corso di Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) (1, 2). Quest'ultima verrà trattata in una sezione specifica di questo capitolo.

Nei pazienti con funzione renale normale, i casi di osteoporosi severa in cui si pone tipicamente indicazione alla biopsia ossea sono sostanzialmente quelli in cui i fattori di rischio (età in primis, ma non solo, anche familiarità, comorbidità, etc.) non siano sufficienti a giustificare il quadro clinico. In tali casi, come sappiamo, si pone indicazione ad escludere una forma di osteoporosi secondaria tramite esecuzione di esami di primo e di secondo livello (3, 4). Quando dall'esecuzione di tali esami non scaturisca una diagnosi definitiva, ma permanga comunque il sospetto clinico che si tratti di un'osteoporosi non

primitiva, è necessario procedere all'esecuzione dell'esame bioptico. Casi di osteoporosi severa in cui si esegue la biopsia possono essere dunque caratterizzati da: particolare riduzione della densità minerale ossea (BMD), soprattutto in rapporto all'età, in presenza o meno di una o più fratture da fragilità, in assenza di fattori di rischio (pazienti giovani, nessun fattore di rischio clinico per osteoporosi, assenza di comorbidità o terapie farmacologiche che abbiano effetti negativi sullo scheletro, familiarità negativa) ed in caso di negatività degli esami di laboratorio volti ad escludere le cause secondarie. Altra condizione può essere rappresentata dalla presenza di fratture maggiori da fragilità multiple in soggetti giovani in assenza di fattori di rischio e cause secondarie e indipendentemente dalla BMD.

Infine, la mancata risposta alla terapia con farmaci attivi sullo scheletro, evidenziata da una riduzione significativa della BMD e/o frattura maggiore durante terapia specifica assunta in modo corretto e per tempo sufficiente, può rappresentare un'indicazione alla biopsia. In particolare, in quest'ultimo caso si pone indicazione a eseguire l'esame bioptico in pazienti giovani, in assenza di fattori di rischio per fragilità scheletrica e con negatività degli esami di laboratorio per le cause secondarie.

Tra le altre condizioni in cui vi è indicazione alla biopsia ossea nel paziente con funzionalità renale normale, vi è il sospetto di difetti di mineralizzazione. La biopsia è infatti l'unica metodica diagnostica che permetta di porre una diagnosi certa di osteomalacia. Risulta pertanto indicata nei casi di grave ipovitaminosi D o di ipofosforemia da qualsiasi causa, come, per esempio, nelle forme genetiche (2).

Ulteriori indicazioni alla biopsia ossea nella pratica clinica sono rappresentate dai casi di pazienti in cui vi sia il sospetto di una malattia metabolica dell'osso rara, come la mastocitosi sistemica, l'osteogenesi imperfetta e l'ipofosfatasi (5).

**Tabella 1 - Indicazioni alla biopsia ossea nella pratica clinica.**

Osteoporosi grave in assenza di fattori di rischio, comorbidità e/o forme secondarie che possano giustificare il quadro clinico.
Mancata risposta alla terapia con farmaci attivi sullo scheletro assunta in modo corretto in assenza di fattori di rischio, comorbidità e/o forme secondarie che la possano giustificare.
CKD-MBD: stadi da 3a-5D (se impatto sulla terapia); sospetta osteomalacia o malattia adinamica; ipercalcemia, aumento del PTH o BMD nonostante terapia; fratture non altrimenti spiegate (1, 13).
Sospetto difetto di mineralizzazione <sup>a</sup> .
Sospetta malattia metabolica dell'osso rara.

CKD-MBD: Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder; stadi 3a-5D: da valori di filtrato glomerulare <60 ml/min a pazienti in dialisi.

<sup>a</sup>Nel paziente con funzionalità renale normale.

## Preparazione del paziente

Il paziente deve essere istruito ad assumere due cicli di terapia con tetraciclina in preparazione alla biopsia ossea. La marcatura con tetraci-

clina è effettuata sfruttando la capacità di questo antibiotico di essere incorporato a livello delle superfici di mineralizzazione attiva, unita a quella di essere identificato nell'analisi in fluorescenza una volta depositatosi a tale livello (2). Lo schema a due cicli è pertanto utilizzato al fine di identificare, nell'analisi in fluorescenza, due linee sul fronte di mineralizzazione (corrispondenti ai due cicli di somministrazione del farmaco), separate da uno spazio (corrispondente al periodo di sospensione). Tali parametri permetteranno di valutare il rimodellamento (neoformazione e riassorbimento) e la mineralizzazione dell'osso (5).

Ciascun Centro adotta comunemente il suo schema di somministrazione della tetraciclina al fine di standardizzare il più possibile la procedura. Un esempio di schema è il seguente:

- 1 g di tetraciclina/die per os per 2 giorni consecutivi, da assumere in più somministrazioni giornaliere (da 2 a 4) e a stomaco vuoto;
- 10 giorni di sospensione della terapia;
- ripetere il ciclo per ulteriori 2 giorni;
- effettuare la biopsia dopo 5-7 giorni dall'ultimo ciclo.

È bene ricordare che l'escrezione principalmente per via renale della tetraciclina impone una riduzione del suo dosaggio nei pazienti nefropatici.

A partire dagli anni Cinquanta del secolo scorso, la tecnica di prelievo bioptico è stata standardizzata e semplificata in modo da costituire una procedura poco invasiva. Essa viene comunemente eseguita in regime ambulatoriale, in anestesia locale ed utilizzando procedure sterili (2). Il paziente deve essere a digiuno da almeno 4 ore. Le poche controindicazioni esistenti sono sostanzialmente le stesse che possiamo riscontrare per la biopsia eseguita in altri distretti, ovvero: patologie di qualunque natura che possano significativamente incrementare il rischio di sanguinamento; patologie che aumentino significativamente il rischio cardiovascolare; obesità grave (per l'impossibilità di identificare correttamente la sede del prelievo); allergie note agli anestetici locali. È necessario inoltre modificare oppure, ove possibile e in collaborazione con il collega specialista, sospendere eventuale terapia anticoagulante/antiaggregante assunta dal paziente.

Oltre ad un'anamnesi accurata, dunque, è utile eseguire esami di laboratorio in preparazione alla biopsia, quali emocromo e coagulazione e screening cardiologico (visita cardiologica ed elettrocardiogramma).

## Tecnica di esecuzione

La biopsia ossea è eseguita a livello della spina iliaca anteriore superiore, per via transcorticale, ovvero in modo da prelevare nel campione le due corticali dell'osso.

Ai fini di una corretta esecuzione della biopsia e dunque di ottenere un campione sufficiente ed integro, nonché di ridurre il rischio di complicanze (seppur rare), è fondamentale l'esperienza del medico che effettua il prelievo.

Il paziente deve trovarsi in posizione supina e l'emibacino dove verrà effettuata la biopsia deve essere leggermente sollevato con un cuscino. Viene comunemente somministrata terapia con benzodiazepine o altro ansiolitico per os o per via endovenosa circa 30 minuti prima della procedura. Si identifica dunque tramite palpazione la spina iliaca anteriore superiore e il punto di esecuzione della biopsia, che sarà posto 2 cm posteriormente e inferiormente alla spina iliaca anteriore superiore. A questo livello, si effettua l'anestesia locale con lidocaina, avendo cura di raggiungere non solo la cute e i tessuti sottocutanei, ma anche il periostio. Viene poi eseguita l'incisione (2-3 cm), il divaricamento dei tessuti e si procede dunque alla biopsia. L'ago comunemente utilizzato ha un diametro di 8 mm, ma può essere utilizzato anche un ago più piccolo. Il campione prelevato dalla cresta iliaca è costituito da osso trabecolare e dalle due corticali, sul quale è possibile effettuare diversi tipi di valutazioni. Il frammento va subito ispezionato al fine di valutarne l'adeguatezza. Una volta verificata quest'ultima, si pone il campione in formalina per il fissaggio.

Dopo la procedura, si esegue sutura e bendaggio compressivo, si applica un peso e si monitora il paziente per 2-3 ore. Si raccomanda al paziente riposo funzionale per almeno 24 ore; non bagnare la ferita per le prime 48 ore; non attività fisica fino alla rimozione dei punti, che va effettuata dopo circa 1 settimana.

Le complicanze della biopsia ossea sono rare: 0,7% dei casi, come riporta uno dei pochi “storici” studi disponibili (6). Tra esse, vi può essere sanguinamento nella sede della procedura (molto raramente ematoma); dolore e/o impotenza funzionale che possono durare 2-3 giorni.

## Indagini eseguite sul campione di biopsia ossea

Il campione biotico deve essere inviato presso un Centro specializzato, dove verrà preparato adeguatamente al fine di effettuare le indagini specifiche (5). Tra quelle di più comune utilizzo nella pratica clinica, vi sono l'esame istologico e l'esame istomorfometrico. Il primo permette di identificare diversi tipi di lesioni a livello osseo e midollare e di porre dunque diagnosi specifica di malattia.

L'esame istomorfometrico permette di definire parametri relativi a struttura, neoformazione e riassorbimento dell'osso. Essi sono identificati sulla base di misurazioni standardizzate e della specifica nomenclatura di riferimento, cui si rimanda (7). Tali misurazioni vengono espresse come lunghezze, superfici e volumi e permettono una valutazione dinamica dell'osso, in termini di attività degli osteoblasti, mineralizzazione e attività degli osteoclasti (2, 5). Inoltre, è possibile desumere dall'esame istomorfometrico parametri relativi alla microstruttura dell'osso che, come noto, si correla alla sua resistenza e forza e dunque al rischio di frattura (2, 5).

Esistono in letteratura numerose descrizioni dei quadri istomorfometrici relativi a diverse malattie metaboliche dell'osso. Tra queste, l'osteoporosi postmenopausale, l'iperparatiroidismo primitivo, l'ipogonadismo, l'osteopatia da ipovitaminosi D e da ipofosforemia, l'osteoporosi da glucocorticoidi, la patologia ossea in corso di patologie gastrointestinali e in corso di malattia renale cronica. Si rimanda alla letteratura di riferimento per una descrizione specifica dei suddetti quadri (1, 2).

Infine, sul frammento è possibile eseguire esami strumentali di tenuta meccanica e/o di composizione chimica/biochimica.

## La biopsia ossea nel paziente con malattia renale cronica

La patologia scheletrica nel paziente con malattia renale cronica (chronic kidney disease - CKD) rientra ormai da diversi anni nella definizione di CKD-MBD (1). Essa identifica un “disordine sistemico del metabolismo minerale e osseo che si sviluppa come complicanza della CKD e si manifesta con uno o più dei seguenti fattori: anomalie del metabolismo minerale, dell'osso, calcificazioni cardiovascolari” (8). In particolare, le anomalie dell'osso possono interessare il turnover, la mineralizzazione, il volume (TMV), la “linear growth” o la “bone strength” (8). È dunque intuitivo comprendere come tali parametri non possano essere valutati nel loro insieme con nessuna delle tecniche non invasive disponibili (9). Inoltre, nessuno dei biomarkers del turnover scheletrico utilizzati nella pratica clinica e nella ricerca, considerati singolarmente o in combinazione, si è dimostrato sufficientemente accurato e tanto meno superiore all'esame istopatologico al fine di diagnosticare una malattia a basso, normale o alto turnover (1, 10). Al contrario, la biopsia ossea permette di analizzare in modo completo tali caratteristiche dell'osso e rappresenta dunque il gold standard per la diagnosi dell'osteodistrofia renale (2). La *Tabella 2* riassume i principali quadri istomorfometrici e biochimici che caratterizzano l'osteodistrofia renale nella CKD-MBD. Si rimanda a pubblicazioni specialistiche per un approfondimento dei quadri istomorfometrici della CKD-MBD (2, 9). Le più recenti raccomandazioni della Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) pongono indicazione all'esecuzione della biopsia ossea nei pazienti con CKD stadio da 3a-5d (da pazienti con valori di glomerular filtration rate - GFR <60 ml/min fino ai soggetti in dialisi) (1). In particolare, la raccomandazione specifica che in questi pazienti “è ragionevole eseguire una biopsia ossea se la conoscenza del tipo di osteodistrofia renale avrà un impatto sulle decisioni relative al trattamento” (1). Tra le indagini biochimiche di maggior rilievo, il dosaggio del PTH è fondamentale in questi pazienti. In particolare, le raccomandazioni pongono l'attenzione sulla necessità di seguire il

**Tabella 2 - Quadri istomorfometrici e biochimici dell'osteodistrofia renale in corso di CKD (1, 2, 11, 13).**

Tipo di osteodistrofia	Istomorfometria	Esami biochimici
Malattia ad alto turnover	Aumento del turnover; mineralizzazione normale; volume ridotto, normale o aumentato	Aumento del PTH; Aumento della BALP; Calcemia ridotta, normale o aumentata; fosforemia normale o aumentata
Malattia adinamica dell'osso	Riduzione del turnover; mineralizzazione normale o ridotta; volume normale o ridotto	PTH <2 volte ULN; BALP <10 ng/ml; calcemia e fosforemia normali o aumentate
Osteomalacia	Turnover ridotto; mineralizzazione ridotta (presenza di tessuto osteoide); volume ridotto o normale	PTH <2 volte ULN; BALP >25 ng/ml; calcemia e fosforemia ridotte
Mista	Turnover normale o aumentato; mineralizzazione ridotta (possibile presenza di tessuto osteoide); volume ridotto o normale	PTH 2-9 volte ULN BALP <10 o >25 ng/ml; calcemia normale o ridotta; fosforemia normale

CKD: chronic kidney disease; BALP: bone alkaline phosphatase; ULN: upper limit of normal.

trend dei valori di PTH e non fare riferimento a valori "target" per guidare l'approccio terapeutico (1). Nel caso di inconsistenza del trend del PTH, è posta indicazione alla biopsia ossea. Come indicato nelle raccomandazioni, la biopsia ossea è necessaria in questi pazienti anche nei casi di sospetta osteomalacia, ipercalcemia o aumento del PTH refrattari a terapia, fratture non altrimenti spiegate, riduzione della BMD nonostante la terapia (1). In questi casi, infatti, i risultati desunti dall'esame istologico e istomorfometrico del campione di osso saranno determinanti nell'impostare la terapia.

È importante ricordare come sia la malattia ad alto turnover che quella a basso turnover siano associate significativamente ad aumento del rischio di frattura e aumentata mortalità nei pazienti con CKD-MBD (1). Questo punto è di particolare rilievo clinico soprattutto nei pazienti in dialisi, in cui il rischio di frattura può essere aumentato di 4-13 volte rispetto alla popolazione generale e in cui, idealmente, la diagnosi istomorfometrica del tipo di osteodistrofia renale permette di impostare una terapia specifica (es. antiassorbitivo nel caso alto turnover, anabolico nei casi di basso turnover, etc.) (11, 12).

Le raccomandazioni congiunte della European Calcified Tissue Society e della European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation indicano come una frattura da fragilità nel paziente con CKD imponga uno studio dettagliato del metabolismo minerale e dei biomar-

kers del turnover scheletrico e l'esecuzione della biopsia ossea al fine di escludere l'osteomalacia o la malattia adinamica dell'osso (13). Tali raccomandazioni sono poi organizzate in funzione del dosaggio dei valori sierici di PTH (13).

È altresì importante sottolineare come tutte le suddette raccomandazioni derivino sostanzialmente da pochi studi clinici in cui è stata eseguita biopsia ossea in numeri non elevati di pazienti con CKD-MBD e, pertanto, non presentino alcun livello di evidenza, bensì siano basate sull'esperienza clinica e "not graded" (1). Uno dei problemi principali in questo senso è rappresentato dalla difficoltà nel reperire dati istomorfometrici nei pazienti con CKD, soprattutto da studi prospettici (14). Studi recenti hanno infatti dimostrato come la biopsia ossea sia stata una metodica poco applicata in ambito nefrologico negli ultimi anni, non solo a fini di ricerca, ma anche nella pratica clinica (9). Le principali motivazioni sono rappresentate dai costi della procedura e dell'analisi istopatologica, non rimborsati in tutti i Paesi; lo scarso grado di accettazione da parte del paziente di una procedura ritenuta dolorosa; la difficoltà ad accedere a Centri specializzati nell'analisi istomorfometrica (9, 15). In questo contesto, le iniziative che si stanno sviluppando negli ultimi anni in diversi Paesi sono finalizzate a rafforzare il ruolo della biopsia ossea nella diagnosi di osteodistrofia renale e dunque di migliorare la prognosi di questi pazienti (9, 15). Tra esse, l'iniziativa congiunta SIOMMMS-SIN (Società Italiana

di Nefrologia) ha un ruolo importante nel nostro Paese ([www.siomms.it](http://www.siomms.it)). È emersa, in diversi contesti nazionali ed internazionali, la necessità di rinnovare l'interesse dei giovani nefrologi nello studio della patologia ossea in corso di CKD e di effettuare training finalizzati ad incentivare la pratica di esecuzione della biopsia ossea (9, 15)

([youngrenalweek.it](http://youngrenalweek.it)). Altre iniziative che si intende intraprendere in questo senso sono relative alla necessità di formazione riguardante l'analisi istomorfometrica, di armonizzare la procedura bioptica, la lettura dell'esame istopatologico, le unità di misura e i range di normalità dei parametri utilizzati in istomorfometria (15). ■

**RIASSUNTO** La biopsia ossea è una procedura moderatamente invasiva che permette di ottenere un campione di tessuto osseo per via transiliaca al fine di porre una corretta diagnosi di malattia metabolica dell'osso. Nella pratica clinica, essa viene eseguita in situazioni cliniche specifiche in cui gli esami non invasivi non abbiano permesso di porre una diagnosi differenziale conclusiva.

Le analisi che si effettuano sul campione bioptico sono l'esame istologico ed istomorfometrico. Tali metodiche permettono di: porre diagnosi della specifica malattia metabolica dell'osso; studiare la struttura dell'osso trabecolare, corticale e del midollo osseo; valutare il rimodellamento osseo e il grado di mineralizzazione.

**Parole chiave:** *Biopsia ossea, osteoporosi, fratture, malattia renale cronica.*

## Bibliografia

1. KDIGO. KDIGO 2017. Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements*. 2017; 7: 1-59.
2. Recker RR MC. Bone histomorphometry in clinical practice. In: Bilezikian JP, ed. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*: Wiley Online Library. 2019.
3. Rossini M, Adami S, Bertoldo F, et al. Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo*. 2016; 68: 1-39.
4. Colangelo L, Biamonte F, Pepe J, et al. Understanding and managing secondary osteoporosis. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2019; 14: 111-22.
5. Dalle Carbonare L GS. Diagnostica istologica delle malattie metaboliche dello scheletro: istomorfometria ossea. *Reumatismo*. 2004; 56: 15-23.
6. Rao DS MV, Duncan H. Transiliac bone biopsy: complications and diagnostic value. *Henry Ford Hosp Med J Aust*. 1980; 28: 112-8.
7. Dempster DW, Compston JE, Drezner MK, et al. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 2013; 28: 2-17.
8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD-MBDWG. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int* 2009; 113: (Suppl.) S1-130.
9. Barreto FC, Costa C, Reis LMD, Custodio MR. Bone biopsy in nephrology practice. *Jornal brasileiro de nefrologia: Orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2018; 40: 366-74.
10. Evenepoel P, Cavalier E, D'Haese PC. Biomarkers Predicting Bone Turnover in the Setting of CKD. *Current osteoporosis reports*. 2017; 15: 178-86.
11. Aguiar F, Meng C, Pereira L, et al. Bone biopsy: an ally in the management of fragility fractures in chronic kidney disease. *Acta reumatologica portuguesa*. 2018; 43: 201-9.
12. El-Husseini A, Sawaya BP. What is the role of bone biopsy in the management of adult dialysis patients? *Seminars in dialysis*. 2014; 27: 266-9.
13. Pimentel A, Urena-Torres P, Zillikens MC, et al. Fractures in patients with CKD-diagnosis, treatment, and prevention: a review by members of the European Calcified Tissue Society and the European Renal Association of Nephrology Dialysis and Transplantation. *Kidney international*. 2017; 92: 1343-55.
14. Steller Wagner Martins C, Jorgetti V, Moyses RMA. Time to rethink the use of bone biopsy to prevent fractures in patients with chronic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2018; 27: 243-50.
15. Evenepoel P, D'Haese P, Bacchetta J, et al. CKD-MBD E-EWGo. Bone biopsy practice patterns across Europe: the European renal osteodystrophy initiative-a position paper. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant. Association - European Renal Association*. 2017; 32: 1608-13.

# XX CONGRESSO NAZIONALE SIOMMMS

## Virtual Congress

22-24 ottobre 2020

### ABSTRACTS

#### **RISCHIO DI FRATTURA IN PAZIENTI OBESI E DIABETICI, UN'ANALISI TRAMITE PROPENSITY SCORE MATCHING**

Giovanni Adami, Angelo Fassio, Alessandro Giollo, Giovanni Orsolini, Eugenia Bertoldo, Ombretta Viapiana, Francesco Bertoldo, Davide Gatti, Maurizio Rossini

*Università degli Studi di Verona*

**Introduzione.** Il ruolo dell'obesità e del diabete sul rischio di frattura è ancora poco compreso. L'indice di massa corporea (BMI) e la densità minerale ossea (BMD) sono fortemente correlati, tuttavia, i pazienti con BMI elevato non sono protetti dalle fratture, si configura così il paradosso dell'obesità. Una simile associazione controversa è stata trovata anche nei pazienti diabetici. Qui presentiamo un'analisi retrospettiva su 59.950 donne.

**Materiali e Metodi.** Abbiamo raccolto dati demografici (compreso il BMD), dati densitometrici e clinici (compresa la storia di fratture vertebrali o femorali e non vertebrali, non femorali e presenza di comorbidità). Abbiamo eseguito un matching 1:1 tramite propensity score matching per i pazienti obesi (BMI  $\geq 30$ ) e non obesi (BMI  $< 30$ ) e diabetici e non diabetici. Il punteggio di propensione è stato calcolato utilizzando un modello di regressione logistica derivato dalle variabili cliniche: età, BMD femorale e lombare.

**Risultati.** Abbiamo trovato un'associazione lineare tra BMI e BMD. I pazienti diabetici avevano livelli di BMD maggiori rispetto agli individui non diabetici. Abbiamo trovato un'associazione tra diabete e fratture di qualsiasi tipo (aOR 1.3, 95% CI 1.1-1.4 e 1.3, 95% CI 1.2-1.5 rispettivamente per fratture vertebrali o femorali e non vertebrali, non femorali, rispettivamente). L'obesità, d'altra parte, era significativamente associata solo a fratture non vertebrali e non femorali (OR 1.3, 95% CI 1.1-1.6). È stata inoltre trovata un'associazione a forma di J tra BMI e rischio di frattura. Per stimare l'effetto individuale dell'obesità e del diabete sulla salute delle ossa abbiamo eseguito analisi di sensibilità che includevano rispettivamente pazienti obesi non diabetici e pazienti diabetici non obesi che hanno confermato i risultati di cui sopra.

**Conclusioni.** I diabetici non obesi avevano il più alto rischio di frattura vertebrale o femorale, mentre i non diabetici obesi avevano prevalentemente un rischio di frattura non vertebrale, non femorale. Questi risultati dovrebbero aumentare la consapevolezza nella pratica clinica quando si valutano i pazienti diabetici e/o obesi.

#### **DISTROFIA SIMPATICA RIFLESSA IN ASSENZA DI DOLORE, UN CASE-REPORT**

Giovanni Adami, Angelo Fassio, Alessandro Giollo, Denise Rotta, Camilla Benini, Davide Gatti, Maurizio Rossini

*Università degli Studi di Verona*

**Introduzione.** La distrofia simpatica riflessa o algodistrofia è una sindrome caratterizzata da dolore intenso e alterazioni neuroautonomiche caratteristiche, tra cui la crescita incontrollata di peli nella regione colpita.

**Materiali e Metodi.** In questo case-report viene descritto un caso di distrofia simpatica riflessa sviluppata in seguito ad una frattura in assenza di dolore.

**Risultati.** Il paziente, un uomo di 47 anni, è giunto alla nostra attenzione a seguito di un trauma della strada per cui ha subito una frattura scomposta del gomito sinistro. Il paziente è stato ricoverato presso il reparto di Ortopedia dell'ospedale dell'Università degli Studi di Verona ed è stato sottoposto ad intervento di osteosintesi con fissazione all'articolazione del gomito. Il paziente è stato dimesso in terza giornata post-operatoria in buone condizioni e con dolore ben controllato. Il paziente è giunto alla nostra attenzione a circa 4 mesi dalla frattura dopo aver sviluppato ipertricosi sul dorso del gomito affetto. L'ipertricosi è esordita a distanza di circa 15 gg dalla rimozione del gesso e si è presentata in assenza di altri sintomi disautonomici.

**Conclusioni.** La distrofia simpatica riflessa si presenta tipicamente con dolore intenso ma in alcuni casi può essere caratterizzata solamente da alterazioni del sistema nervoso simpatico in assenza di dolore.

### RISCHIO DI FRATTURA IN PAZIENTI CON DIVERSE PATOLOGIE CON O SENZA L'UTILIZZO DI GLUCOCORTICOIDI, UN'ANALISI TRAMITE PROPENSITY SCORE MATCHING

Giovanni Adami, Angelo Fassio, Alessandro Giollo, Giovanni Orsolini, Eugenia Bertoldo, Ombretta Viapiana, Francesco Bertoldo, Davide Gatti, Maurizio Rossini  
Università degli Studi di Verona

**Introduzione.** L'obiettivo del presente lavoro è quello di valutare con un nuovo algoritmo il rischio di frattura associato rispettivamente all'utilizzo dei glucocorticoidi e alle patologie trattate.

**Materiali e Metodi.** Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva sul database del DeFRACalc79. Il DeFRACalc79 è un algoritmo per la stima del rischio fratturativo che tiene conto di numerosi fattori di rischio, oltre alla presenza di comorbidità (artrite reumatoide [RA], artrite psoriasica [PsA], connettiviti [CTD], lupus sistemico [SLE], sclerosi sistemica [SS], broncopneumopatia cronica ostruttiva [COPD], malattie infiammatorie intestinali [IBD], malattie neurologiche [ND]). Per eliminare fattori confondenti abbiamo generato gruppi di pazienti matchati per età, BMD, stato menopausale, familiarità per fratture da fragilità e utilizzo di glucocorticoidi tramite propensity score matching.

**Risultati.** 59.950 donne sono state incluse nell'analisi. 10,197 avevano una comorbidità di cui 3008 artrite reumatoide; 1910 CTD; 1614 COPD; 942 IBD; 703 PsA; 294 SLE; 277 SS; 1,449 ND. Oltre all'assunzione di glucocorticoidi per >12 mesi era associata ad ogni tipo di frattura anche l'assunzione di glucocorticoidi  $\geq 5$  mg/die  $\geq 3$  mesi, indipendentemente da età, BMD, stato menopausale e familiarità per fratture era correlata con la presenza di fratture vertebrali o femorali (VH) (aOR 1,5 95% CI 1,4-1,8) e con le fratture non-vertebrali, non-femorali (NonVH) (aOR 1,2 95% CI 1,1-1,4). Le patologie associate, indipendentemente dalla BMD, dall'assunzione di glucocorticoidi, dallo stato menopausale e dalla familiarità per fratture da fragilità, ad un aumentato rischio di frattura erano RA, la COPD, IBD e ND per le fratture NonVH e COPD e ND per le fratture VH.

**Conclusioni.** A livello della popolazione l'assunzione di glucocorticoidi è tuttora frequente, in particolare in pazienti con malattie reumatiche, e si associa ad un aumentato rischio di fratture, sia VH che NonVH. Anche in assenza di glucocorticoidi RA, COPD, IBD e ND rimangono condizioni a rischio per le fratture nonVH mentre la COPD e ND lo rimangono per le fratture VH.

### CATHESPIN D INHIBITION TO RESCUE OSTEOBLAST FUNCTION IN CYSTINOSIS

Giulia Battafarano<sup>1</sup>, Michela Rossi<sup>1</sup>, Laura Rita Rega<sup>2</sup>, Gianna Di Giovamberardino<sup>3</sup>, Jessica D'Amico<sup>4</sup>, Fiorella Piemonte<sup>4</sup>, Pamela Vernocchi<sup>5</sup>, Lorenza Putignani<sup>5</sup>, Francesco Emma<sup>2</sup>, Anna Taranta<sup>2</sup>, Andrea Del Fattore<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bone Physiopathology Research Unit, Genetics and Rare Diseases Research Division, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome; <sup>2</sup>Department of Nephrology and Urology, Genetics and Rare Diseases Research Division, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome; <sup>3</sup>Laboratory of Metabolomics and Proteomics, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome; <sup>4</sup>Unit of Muscular and Neurodegenerative Diseases, Genetics and Rare Diseases Research Division, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome; <sup>5</sup>Unit of Human Microbiome, Genetics and Rare Diseases Research Division, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome

Cystinosis is a rare genetic disease caused by loss-of-function mutations of the CTNS gene encoding cystinosin, responsible of cystine export from the lysosome. Loss of cystinosin induces intralysosomal cystine accumulation and cellular damage. Cystinotic patients develop nephropathic Fanconi syndrome with phosphate depletion and display skeletal deformity, reduced bone mineral density (BMD) and bone fracture. To date, skeletal manifestations in patients have been thought to be mainly caused by renal damage. To evaluate a primary defect of cystinotic bone cells we characterized the bone phenotype of *ctns*<sup>-/-</sup> (KO) mice lacking of nephropathy by  $\mu$ CT, histomorphometry and serum biomarkers analysis. In vitro study was performed to evaluate osteoblast differentiation, activity and molecular alterations. A reduction of trabecular bone volume and BMD [BMD (mgHA/cm<sup>3</sup>). WT:189 $\pm$ 9; KO:163 $\pm$ 8;  $p < 0.005$ ], trabecular number and thickness was revealed in KO mice. Decreased bone surface covered by osteoblasts and osteoid surface were observed with reduced serum levels of P1NP. In vitro experiments showed that cystinosin deficiency in osteoblasts affected Alkaline Phosphatase and mineralization activities. Proteomic analysis revealed an overexpression of cathepsin D (CtsD) in KO osteoblasts, confirmed by real time RT-PCR [CtsD/gapdh (Rel. Expr). WT:1.02 $\pm$ 0.03; KO:1.30 $\pm$ 0.04;  $p < 0.005$ ] and western blot analyses [CtsD/tubulin (Rel. Expr). WT:1.01 $\pm$ 0.02; KO:1.35 $\pm$ 0.12;  $p < 0.05$ ] and associated to its enhanced activity. Thus, we treated KO osteoblasts with CtsD inhibitor Pepstatin A (PepA). In KO osteoblasts, the treatment induced reduction of CtsD expression, increase of Alkaline Phosphatase [Alp positive cells (%). KO:54.32 $\pm$ 4.25; KO-PepA:76.31 $\pm$ 6.36;  $p < 0.05$ ] and osteoblast mineralization ability. For the first time we demonstrated that bone alterations in cystinosis are also due to primary defects of bone cells and identify CtsD as a potential therapeutic target to rescue osteoblast dysfunction.

## EFFECTS OF ZOLEDRONIC ACID ON VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR LEVELS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS

Federica Bellone<sup>1</sup>, Antonino Catalano<sup>1</sup>, Angelo Ruggero Sottile<sup>1</sup>, Federico Lo Piano<sup>1</sup>, Agostino Gaudio<sup>2</sup>, Saverio Loddo<sup>1</sup>, Francesco Corica<sup>1</sup>, Nunziata Morabito<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina; <sup>2</sup>Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Catania

**Introduction.** Zoledronic acid (Zol) is an aminobisphosphonate with a powerful anti-resorptive effect, used for the treatment of patients with benign and malignant osteometabolic diseases. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) is a rare but serious side event with a multifactorial pathophysiology. In cancer patients receiving Zol, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) has been recognized to mediate BRONJ, but data on VEGF in patients with osteoporosis are still missing. The aim of this study was to evaluate the effect of Zol on early changes in circulating VEGF levels in a setting of women with postmenopausal osteoporosis.

**Materials and Methods.** Twenty-eight postmenopausal women with low bone mineral density (BMD) and at least one vertebral fracture were enrolled. Eighteen participants received Zol 5 mg (Aclasta®) and the other ten served as controls. At baseline, at day-3 and day-30 VEGF serum levels were evaluated. Bone turn over markers, 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) and serum calcium were measured at baseline.

**Results.** In women treated with Zol, VEGF levels increased significantly on day-3, and then decreased on day-30 in comparison with both day-3 and baseline. The VEGF change (-18% at day-30 vs. baseline,  $p=0.01$ ) was associated with 25(OH)D levels ( $r=0.29$ ,  $p=0.028$ ), also after correcting for age, BMI, time since menopause, femoral neck BMD, osteocalcin, C-terminal telopeptide of type I collagen and VEGF levels at baseline ( $\beta=1.7$ ,  $SE=0.71$ ,  $p=0.03$ ).

**Conclusion.** For the first time, this study demonstrates an early modification of VEGF levels in postmenopausal women treated with Zol for osteoporosis. Zol-induced VEGF changes could contribute to the pathogenesis of BRONJ and vitamin D may play a protective role by modulating VEGF modification.

## LINK TRA LIVELLI DI 25OHVITAMINA D E SOTTOPOPOLAZIONI LINFOCITARIE IN PAZIENTI AFFETTI DA POLMONITE INTERSTIZIALE COVID 19

Carla Caffarelli<sup>1</sup>, Maria Dea Tomai Pitinca<sup>2</sup>, Elena Ceccarelli<sup>2</sup>, Adriana Marinetti<sup>2</sup>, Chiara Mattaliano<sup>2</sup>, Anna Incisore<sup>2</sup>, Elena Bragagli<sup>3</sup>, Federico Franchi<sup>4</sup>, Bruno Frediani<sup>5</sup>, Stefano Gonnelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Medicina Interna e della Complessità, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena;

<sup>2</sup>U.O.C. Medicina Interna e della Complessità, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; <sup>3</sup>U.O.C. Malattie Respiratorie e Trapianto Polmonare, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; <sup>4</sup>Anestesia e Rianimazione DEA e dei Trapianti, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; <sup>5</sup>U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

È noto come la Vitamina D abbia un effetto immunomodulatore grazie alla sua azione sulla regolazione e differenziazione di linfociti, macrofagi e cellule natural killer, oltre a interferire in vivo e in vitro nella produzione di citochine. Numerosi studi hanno riconosciuto anche un effetto antagonista sulla replicazione virale nelle vie respiratorie, pertanto una carenza di Vitamina D potrebbe rappresentare un fattore di rischio in termini di aggravamento della malattia sostenuta da COVID 19. Scopo del nostro studio è stato quello di valutare lo stato vitaminico D e la correlazione con lo stato immunitario nei pazienti ricoverati per polmonite interstiziale COVID 19. Oggetto del nostro studio sono stati 24 pazienti ricoverati presso COVID Unit dell'A.O.U. Senese, 8 donne (età media =70.4±13.3 anni) e 16 uomini, (età media =63.7±14.2 anni). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a prelievo di sangue venoso per la valutazione di 25OHVitaminaD (25OHD), emocromo e sottopopolazioni linfocitarie. Il 70.8% dei pazienti presentava una condizione di deficienza di 25OHD (<10 ng/ml). I soggetti con patologia più severa sottoposti a ventilazione meccanica presentavano valori sierici ridotti rispetto ai soggetti meno gravi (9.8 ng/ml vs 12.7 ng/ml). Il numero totale di linfociti (CD45+) è risultato essere ridotto in tutti i pazienti. I linfociti NK sono risultati più bassi solo nei soggetti con malattia più severa. I livelli sierici di 25OHD sono risultati positivamente correlati con la percentuale di linfociti ( $r=0.43$   $p<0.01$ ) e negativamente correlati con la percentuale di neutrofili ( $r=-0.74$   $p<0.001$ ); inoltre anche le sottopopolazioni linfocitarie hanno mostrato una correlazione positiva con 25OHD (CD3,  $r=0.37$   $p<0.05$ ; CD4,  $r=0.41$   $p<0.05$ ; CD8,  $r=0.32$   $p<0.07$  e CD19,  $r=0.38$   $p<0.05$ , rispettivamente).

In conclusione i nostri dati confermano che oltre il 70% dei pazienti ricoverati per polmonite COVID hanno un marcato deficit di 25OHD inoltre è evidente correlazione positiva tra 25OHD con i linfociti e le sottopopolazioni linfocitarie. Pertanto, la correzione di un deficit riconosciuto di vitamina D potrebbe contribuire a migliorare la risposta antinfiammatoria e immunomodulatoria.

## THE TRABECULAR BONE SCORE IS ASSOCIATED WITH BONE MARROW FAT AND VERTEBRAL FRACTURES IN PATIENTS WITH CUSHING'S SYNDROME

Antonino Catalano<sup>1</sup>, Salvatore Giovinazzo<sup>2</sup>, Federica Bellone<sup>1</sup>, Francesco Ferrau<sup>2</sup>, Sergio Vinci<sup>3</sup>, Andrea Lania<sup>4</sup>, Francesco Corica<sup>1</sup>, Francesca Granata<sup>5</sup>, Nunziata Morabito<sup>1</sup>, Gherardo Mazziotti<sup>4</sup>, Salvatore Cannavò<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina; <sup>2</sup>Department of Human Pathology of Adulthood and Childhood "G. Barresi", University of Messina; <sup>3</sup>Department of Biomorphology, University of Messina; <sup>4</sup>Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Rozzano (MI); <sup>5</sup>Department of Biomedical Sciences and Morphological and Functional Imaging of University of Messina

**Introduction.** Increased bone marrow fat (BMF) have been previously associated with low bone mineral density (BMD) and high prevalence of vertebral fractures (VFs) in postmenopausal women. Recently, BMF, as assessed by vertebral magnetic resonance spectroscopy (MRS), has been associated with prevalent VFs in Cushing syndrome (CS) patients. Trabecular bone score (TBS) is a gray-level textural parameter, which provides information on bone microarchitecture and has been proposed as a predictor of fragility fractures. The aim of this study was to investigate the association of TBS with BMF in a cohort of CS outpatients.

**Materials and Methods.** Twenty patients (5 M, mean age 44±13 years) with active CS were evaluated for morphometric VFs, lumbar spine MRS, BMD and TBS. Lumbar spine MRS was obtained by MRI acquisition with a 1,5-Tesla unit and BMD by a dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) densitometer (Hologic Discovery); TBS was realized from DXA images by iNsite software (version 3.0; Medimaps group, Geneva, Switzerland).

**Results.** The median lumbar spine T-score [-1.6 SD (-2.6 to -1)] was indicative of osteopenia. CS patients with Vfs (n=13) showed lower BMD in comparison with CS patients without fractures (p<0.05). Half of the patients revealed a TBS value under 1.2. Particularly, in 90% of the participants with prevalent Vfs, TBS value was below 1.25. The median TBS value was lower in patients with Vfs in comparison with patients without Vfs [1.164 (1.124 to 1.193) vs 1.379 (1.318 to 1.436) (p<0.004), respectively]. TBS was negatively associated with age (r=-0.578; p=0.025); BMD (r=0.509; p=0.049) and BMF (r=0.559; p=0.03). At multiple regression analysis, after correcting for age, BMI, BMD, urinary free cortisol and bone remodeling markers, TBS was the only predictor of BMF.

**Conclusion.** In CS patients, low TBS values are associated with BMF enlargement and Vfs.

## LA TECNOLOGIA REMS PER LA VALUTAZIONE DELLO STATO DI SALUTE OSSEA IN UNA POPOLAZIONE MASCHILE

Delia Ciardo<sup>1</sup>, Fiorella A. Lombardi<sup>1</sup>, Laura Quarta<sup>2</sup>, Eugenio Quarta<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Fisiologia Clinica, Lecce; <sup>2</sup>Ospedale Vito Fazzi, Lecce

**Obiettivo.** Lo scopo di questo studio osservazionale è stato valutare l'accuratezza diagnostica di REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry) nella diagnosi dell'osteoporosi negli uomini a partire da scansioni della colonna vertebrale lombare (1), rispetto al DXA (Dual X-ray Absorptiometry) considerato come riferimento.

**Metodi.** Sono stati arruolati uomini caucasici di età compresa tra 30 e 90 anni, con indice di massa corporea (BMI) inferiore a 40 kg/m<sup>2</sup>, senza alterazioni significative della deambulazione e con prescrizione medica per un'indagine DXA lombare. I pazienti sono stati sottoposti a scansioni del sito lombare con DXA e REMS. La classificazione in paziente "con osteoporosi" o "senza osteoporosi" è stata effettuata considerando la soglia convenzionale di T-score (-2,5) per entrambe le tecniche indipendentemente. La sensibilità e specificità della classificazione diagnostica sono state valutate considerando il referto DXA come riferimento. Inoltre, i parametri sono stati ricalcolati accettando una tolleranza ±0.3 T-score nell'intorno della soglia di -2,5 per i casi borderline, secondo un approccio già adottato in studi precedenti (2).

**Risultati.** Sono stati reclutati 268 pazienti (Tabella). La classificazione diagnostica effettuata con REMS ha ottenuto delle performance molto elevate rispetto al DXA, considerato come riferimento, con una sensibilità del 92.6% e specificità del 95.9%. Inoltre, accettando una tolleranza di ±0.3 T-score, i valori di sensibilità e specificità hanno raggiunto il 96.3% e 99.6%, rispettivamente.

### Tabella

Caratteristica Media ± deviazione standard	
Età (anni)	57.0±11.7
Altezza (cm)	172.9±7.7
Peso (kg)	79.1±13.3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.43± 3.96.

**Conclusion.** Questo studio ha dimostrato che REMS, applicato al sito lombare, è una tecnologia affidabile per la diagnosi dell'osteoporosi negli uomini, confermando, di fatto, le performance diagnostiche già osservate in studi effettuati su una popolazione di donne (2, 3).

### Bibliografia

1. Ultrasound Med Biol. 2015; 41: 281-300.
2. Osteoporos Int. 30: 391-402.
3. Bone. 2020; 134: 115297.

## VERTEBRAL FRACTURE ASSESSMENT (VFA) IN DONNE IN POSTMENOPAUSA CON IPOPARATIROIDISMO POST-CHIRURGICO

Cristiana Cipriani<sup>1</sup>, Salvatore Minisola<sup>1</sup>, John Bilezikian<sup>2</sup>, Davide Diacinti<sup>3</sup>, Luciano Colangelo<sup>1</sup>, Valentina Piazzolla<sup>1</sup>, Maurizio Angelozzi<sup>1</sup>, Luciano Nieddu<sup>4</sup>, Jessica Pepe<sup>1</sup>, Daniele Diacinti<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma; <sup>2</sup>Divisione di Endocrinologia, Vagelos College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, USA; <sup>3</sup>Dipartimento di Scienze Odontostomatologiche e Maxillo-Facciali, Sapienza Università di Roma, Dipartimento di Diagnostica per Immagini, Imaging Molecolare, Radiologia Interventistica e Radioterapia, Università di Tor Vergata, Roma; <sup>4</sup>Facoltà di Economia, Università degli Studi Internazionali di Roma; <sup>5</sup>Dipartimento di Scienze Radiologiche, Oncologia e Patologia, Sapienza Università di Roma

Scopo dello studio è stato di valutare la prevalenza di fratture vertebrali (FV) utilizzando la metodica Vertebral Fracture Assessment (VFA) in donne in postmenopausa con ipoparatiroidismo post-chirurgico (IPO). Abbiamo studiato 45 donne in postmenopausa (età media  $\pm$ DS: 66 $\pm$ 8 anni) con IPO e 40 donne sane di pari età (64,2 $\pm$ 8,6). È stata misurata la densità minerale ossea (BMD) tramite DEXA (Hologic Inc., USA) a livello di: colonna lombare (L1-L4), collo del femore (FN) e femore totale (TH) in tutti i soggetti. È stato inoltre analizzato il trabecular bone score (TBS) dalle immagini DEXA L1-L4 tramite il software TBS-iNsight (Medimaps, Svizzera). La valutazione delle fratture vertebrali (FV) tramite VFA (iDXA, Lunar GE, USA) è stata effettuata utilizzando il metodo semiquantitativo di Genant e l'Algorithm-Based Qualitative Assessment (ABQ).

I valori medi di BMD erano maggiori nel gruppo IPO (L1-L4: 1.028 $\pm$ 0.163 g/cm<sup>2</sup>; FN: 0,960 $\pm$ 1,327; TH: 0,916 $\pm$ 0,143) rispetto ai controlli (L1-L4: 0,945 $\pm$ 0,126; FN: 0,703 $\pm$ 0,1; TH: 0,842 $\pm$ 0,104) (p<0,05). Il T-score era normale nel gruppo IPO in tutti i siti scheletrici, mentre le donne sane presentavano osteopenia a livello del collo del femore (-1.4 $\pm$ 0.9). I valori di TBS erano nell'ambito della "degraded microarchitecture" in entrambi i gruppi, senza differenze significative (IPO: 1,19 $\pm$ 0,12; controlli: 1,16 $\pm$ 0,17). La prevalenza di FV era del 15,5% nelle donne IPO vs 7,5% nei controlli. Nel gruppo IPO, abbiamo osservato una FV a cuneo di grado 1 in cinque pazienti, di grado 2 in due pazienti, una FV biconcava di grado 2 in una paziente. Nel gruppo IPO, non vi erano differenze significative tra i soggetti con e senza FV in termini di dati demografici, antropometrici, clinici, livelli sierici di calcio, parametri densitometrici, TBS e FRAX®. Nelle pazienti IPO con FV vi era una prevalenza del 57% di sintomi di ipocalcemia vs 31% in coloro che non presentavano FV.

Il nostro studio è il primo a riportare dati sull'utilizzo della VFA in donne in postmenopausa con ipoparatiroidismo postchirurgico. I nostri risultati dimostrano che, nonostante valori di BMD nella norma e superiori rispetto al gruppo di controllo e valori di TBS non dissimili da quelli delle donne sane di pari età, le FV sono comuni nelle donne con IPO. L'utilizzo della VFA durante esecuzione della DEXA va raccomandato in questo gruppo di pazienti.

## OSTEOPOROTIC PATIENTS WITH LOW SERUM ALKALINE PHOSPHATASE LEVELS: BIOCHEMICAL AND CLINICAL FINDINGS OF GENETIC AND ACQUIRED CONDITIONS

Sabrina Corbetta<sup>1</sup>, Federica Sileo<sup>2</sup>, Vito Guarnieri<sup>3</sup>, Rita Indirli<sup>2</sup>, Gregorio Guabello<sup>4</sup>, Matteo Longhi<sup>4</sup>, Giorgia Dito<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Endocrinology and Diabetology Service, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, and Department of Biomedical, Surgical and Dental Sciences, University of Milan; <sup>2</sup>Endocrinology Unit, IRCCS Fondazione Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan; <sup>3</sup>Medical Genetics, IRCCS Ospedale Casa Sollievo Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Foggia; <sup>4</sup>Rheumatology Unit, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milan; <sup>5</sup>Endocrinology and Diabetology Service, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milan

Hypophosphatasemia is a biochemical marker of the rare hypophosphatasia (HP), caused by loss-of-function mutations and deletions of the tissue-nonspecific isoenzyme of alkaline phosphatase (TNSALP) gene. However, some diseases and drugs may induce hypophosphatasemia. In adult patients with bone disorders, the genetic and acquired etiology of hypophosphatasemia can be hardly distinguishable.

Aim of the study was to identify clinical and/or biochemical parameters predictive of HP in adult osteoporotic patients; 21 osteoporotic adults with at least two values of alkaline phosphatase (ALP) below the reference range were retrospectively analyzed by biochemical analyses, including serum vitamin B6 and urinary phosphoethanolamine, DXA results and genetic analyses (NGS, MLPA and direct sequencing). Patients with diseases and therapies known to reduce ALP levels were excluded. Eight patients harboring TNSALP mutations and/or polymorphic variants were detected (median age 55.0 years, range 50.9-65.6; group A). The remaining 13 patients had negative results (median age 51.0, range 45.4-62.2; group B). The two groups were similar for most of the biochemical parameters, including vitamin B6 levels, but urine phosphoethanolamine was higher in the group A patients [median 5.2 (3.4-6.1) vs 3.0 (2.3-4.8) mmol/mol of creatinine; P=0.033]. Dental anomalies, musculoskeletal symptoms and familiarity for skeletal and extra-skeletal manifestations of the disease occurred more frequently in group A patients (p=0.056, p=0.032, and p=0.032, respectively). Seven out of the 13 patients harboring the wild type TNSALP gene experienced low levels of ALP during treatment with tamoxifen.

In conclusions, though urine phosphoethanolamine may be a useful tool in distinguishing between genetic and acquired forms of hypophosphatasemia, anamnestic data are relevant in the selection of the patients deserving of genetic analysis. Moreover, tamoxifen should be considered a hypophosphatasemic drug.

## VALUTAZIONE DELLE ALTERAZIONI DELLA STRUTTURA OSSEA IN UNA MALATTIA RARA

Francesca Cosmi<sup>1</sup>, Nataila Maximova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Ingegneria e Architettura, Università degli Studi di Trieste; <sup>2</sup>S.C. Oncoematologia, I.R.C.C.S. Burlo Garofolo, Trieste

**Introduzione.** L'osteopetrosi autosomica recessiva (ARO) è caratterizzata da marcato aumento della massa ossea e da elevata fragilità ossea a causa di difetti di riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti. Questo lavoro offre una descrizione originale delle anomalie ancora presenti nella struttura ossea ARO diversi anni dopo il trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT).

**Materiali e Metodi.** Le ricostruzioni 3D dell'architettura trabecolare del femore ottenute mediante TC hanno consentito la valutazione morfologica e la caratterizzazione elastica numerica di due soggetti: un maschio di 25 anni il cui ARO è stato corretto da HSCT a 6 mesi e un maschio sano di 28 anni. È stato anche valutato l'indice di elasticità della microstruttura, BSI, mediante BES TEST® (www.bestest.it), da radiogrammi planari dell'epifisi prossimale della mano.

**Risultati.** Importanti differenze, v. allegato, sono state rilevate in porzioni omologhe dei soggetti esaminati.

Analisi	Strutturale	Unità	Aro	Controllo	Variazione %
Morfo-metrica	BV/TV	%	44.8	38.1	+17.6
	DA_MIL		0.44	1.17	-62.1
	Tb.Th	mm	2.53	1.35	+86.9
	Tb.N	1/mm	0.18	0.28	-37.1
Strutturale	Ez	MPa	60	190	-68.3
	Exy	MPa	175	95	+84.0
BES TEST®					
BSI			140	208	-32.7
BSI T-score		SD	-2.1	1	-310.0

Il valore BV/TV di entrambi i soggetti rientra nell'estremità superiore dei valori normali, coerentemente con la giovane età. Tuttavia, le valutazioni morfologiche e strutturali, compreso BES TEST®, mostrano che le anomalie ancora presenti nella struttura ossea ARO non dipendono dal sito indagato e che nel soggetto ARO è ancora presente una condizione generale di alterazione dell'osso spongioso.

**Conclusioni.** Le anomalie microstrutturali riscontrate nel tessuto trabecolare ARO suggeriscono che l'attività dei normali osteoclasti originati dal donatore possa modificare la struttura ossea ma solo agendo all'interno dell'impronta trabecolare geneticamente predeterminata.

## BUROSUMAB (ANTI-FGF23 MONOCLONAL ANTIBODY) IN THE TREATMENT OF A PATIENT WITH RECURRENT TUMOR INDUCED OSTEOMALACIA

Chiara Crotti<sup>1</sup>, Francesca Zucchi<sup>1</sup>, Piergiorgio Messa<sup>2</sup>, Roberto Caporali<sup>3</sup>, Massimo Varenna<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Rheumatology, Gaetano Pini Institute, Milan; <sup>2</sup>Unit of Adult Nephrology, Dialysis and Renal Transplant, Department of Medicine, Foundation Ca' Granda IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milan; <sup>3</sup>Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan; <sup>3</sup>Division of Rheumatology, Gaetano Pini Institute, Milan; <sup>3</sup>Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan

**Background.** Tumor-induced Osteomalacia (TIO) is a rare paraneoplastic syndrome caused by tumoral overproduction of fibroblast growth factor-23 (FGF23), resulting in hyperphosphaturia, hypophosphatemia and osteomalacia. Surgery is curative, but some tumors cannot be removed or locally recur.

**Methods.** To describe the case of a 53-yrs-old woman with TIO treated with Burosumab, anti-FGF-23 monoclonal antibody.

**Results.** A 46-yrs-old-female experienced progressive muscle pain, enabling to stand, with right great trochanter atraumatic fracture; 18FDG- PET-CT showed a metabolic pre-sacral lesion, but laparotomy failed to remove it. In 3 yrs, she had atraumatic fractures: right intertrochanteric, ribs, and left dyaphyseal femur. At 1st evaluation lab works were: serum-Phosphosphate (PS) 1.2 mg/dL (reference range 2.5-4.5 mg/dL), urinary-phosphate of 24 h (PU) 842 mg/24 h, alkaline phosphatase 565 UI (<300), 1,25(OH)2 vitamin D3 27 ng/L (25-86.5), intact-FGF-23 117 (25-45 pg/mL), normal serum and urinary Calcium. 68Ga-DO-TATATE-PET-CT confirmed a pre-sacral lesion. In 2013 patient underwent surgical excision. After 18 months of well-being, patient worsened articular pain, muscle weakness, and ribs fractures. 2nd 68Ga-DOTATATE-PET-CT reported a tumor relapse. Subsequent surgery was unsuccessful. Since 2015, patient was treated with phosphorus and 1,25(OH)2D3, but PS levels never normalized. In Sept 2019, after ethical committee approval for compassionate use, she was started on Burosumab, at 30 mg per month (0.3 mg/kg). After 2 months, she had pain reduction (VAS 0-100 from 65 to 12), could walk and stand without crutches. She did not normalize her PS levels (1.3 mg/dL), while PU reduced to 1000 mg/24 h. We titred Burosumab dose at 40 mg per month (0.6 mg/kg) with normalization of PS levels.

**Conclusions.** This is the 1st European patient affected by TIO treated with Burosumab, which is a promising therapy in medical treatment of TIO refractory or not eligible for definitive surgery.

### VITAMINA D, GLUCOSIO E METABOLISMO LIPIDICO: STUDIO OSSERVAZIONALE IN SOGGETTI SANI

Vittoria Danese<sup>1</sup>, Cristiana Cipriani<sup>1</sup>, Federica Ferrone<sup>1</sup>, Jessica Pepe<sup>1</sup>, Luciano Colangelo<sup>1</sup>, Mario Renella<sup>1</sup>, Valentina Piazzolla<sup>1</sup>, Enrico Panzini<sup>2</sup>, Giancarlo Ferrazza<sup>2</sup>, Luciano Nieddu<sup>3</sup>, Salvatore Minisola<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma; <sup>2</sup>Dipartimento di Immunematologia e Medicina Trasfusionale, Policlinico Umberto I, Roma; <sup>3</sup>Facoltà di Economia, Università degli Studi Internazionali di Roma

Scopo dello studio è stato di analizzare la relazione reciproca tra vitamina D, glucosio e metabolismo lipidico in un'ampia coorte di soggetti sani. Abbiamo studiato 1240 soggetti sani (18-68 anni; donne/uomini 1:3,3), reclutati tra i donatori di sangue del Policlinico Umberto I di Roma. In tutti i soggetti sono stati misurati i livelli sierici di 25-idrossi-vitamina D [25(OH)D], paratormone (PTH) e 1,25-diidrossi-vitamina D [1,25(OH)2D]; colesterolo totale, HDL, trigliceridi e glucosio. Il colesterolo LDL è stato calcolato utilizzando la formula di Friedewald.

Abbiamo osservato una correlazione inversa significativa tra 25(OH)D e BMI ( $R=-0,11$ ,  $p<0,0001$ ), PTH ( $R=-0,16$ ,  $p<0,0001$ ), colesterolo totale ( $R=-0,06$ ,  $p<0,05$ ), e trigliceridi ( $R=-0,13$ ,  $p<0,0001$ ) e positiva tra 25(OH)D e 1,25(OH)2D ( $R=0,12$ ) ( $p<0,0001$ ). Vi era una correlazione diretta tra PTH e colesterolo totale ( $R=0,08$ ,  $p<0,01$ ), LDL ( $R=0,1$ ,  $p<0,001$ ), trigliceridi ( $R=0,09$ ,  $p<0,01$ ) e glucosio ( $R=0,15$ ,  $p<0,0001$ ) e negativa con HDL ( $R=0,09$ ,  $p<0,01$ ). Il modello di regressione logistica ha mostrato che i livelli sierici di 25(OH)D e PTH, considerati insieme, erano significativamente associati, rispettivamente in modo negativo e positivo, ad un alterato profilo lipidico (trigliceridi:  $p<0,05$  e  $p<0,03$ , rispettivamente; HDL:  $p<0,05$  e  $p<0,03$ ; glucosio:  $p<0,03$  e  $p<0,0001$ ). Solo il PTH risultava associato positivamente all'aumento del rischio di valori elevati di LDL ( $p<0,01$ ). Il nostro studio dimostra che esiste un'influenza reciproca del metabolismo della vitamina D e del PTH e del metabolismo lipidico e glucidico. L'ipovitaminosi D sembra predisporre a un peggiore profilo lipidico e glucidico, soprattutto attraverso l'azione del PTH. Livelli elevati di PTH sierico per sé sembrano essere correlati soltanto ad un aumento dell'LDL. Sono necessari studi randomizzati di intervento al fine di determinare se la supplementazione con vitamina D possa influenzare significativamente il metabolismo lipidico e glucidico.

### ANTI-TUMORAL EFFECTS OF PXD-101 ON OSTEOSARCOMA CELLS

Viviana De Martino<sup>1</sup>, Michela Rossi<sup>2</sup>, Giulia Battafarano<sup>2</sup>, Francesco Marampon<sup>3</sup>, Salvatore Minisola<sup>1</sup>, Andrea Del Fattore<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical, Internal, Anaesthesiology and Cardiovascular Sciences, Policlinico Umberto I, "Sapienza" University of Rome; <sup>2</sup>Bone Physiopathology Unit, Genetics and Rare Diseases Research Area, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome; <sup>3</sup>Department of Radiology, Radiotherapy, Oncology and Anatomopathology, Policlinico Umberto I, "Sapienza" University of Rome

Osteosarcoma is the primary malignant tumor of the bone. Currently, the therapeutic strategies for osteosarcoma involve both the surgical approach and chemotherapy; new therapeutic approaches for patients with chemoresistance, recurrence and metastases are necessary. In this study, we analysed the effects of the histone deacetylase inhibitor PXD-101 on two human osteosarcoma cell lines, low aggressive Saos-2 and metastatic 143B cells. XTT colorimetric assay was used to measure the cell viability and to calculate the concentration of PXD-101 able to reduce 50% cell viability (GI50). FACS analysis was performed to evaluate proliferation, cell cycle analysis and apoptosis. Cell migration was analysed by wound healing assay. Gene expression was evaluated by Real-Time RT-qPCR analysis. The treatment with drug in Saos-2 and 143B cells decreased cell viability in a dose-dependent manner. The PXD-101 concentration able to affect 50% of maximal viability (GI50) was 4.6  $\mu$ M for Saos-2 and 6.0  $\mu$ M for 143B cells. The GI50 concentrations were therefore used in all further experiments. PXD-101 treatment in both cell lines reduced the proliferation (Proliferative rate. Saos-2, Vehicle:  $3.64\pm0.24$ , PXD-101:  $2.47\pm0.06$ .  $p<0.01$ . 143B, Vehicle:  $3.18\pm0.21$ , PXD-101:  $2.05\pm0.09$ .  $p<0.01$ ), as confirmed by G2 arrest of cell cycle [Relative cell population (%). Saos-2, Vehicle:  $13.33\pm1.01$ , PXD-101:  $21.60\pm2.42$ .  $p<0.05$ . 143B, Vehicle:  $21.64\pm1.69$ , PXD-101:  $47.74\pm3.947$ .  $p<0.001$ ], and induced cell apoptosis in a time-dependent manner. PXD-101 inhibited for about 40% the migration ability of Saos2 and 143B osteosarcoma cell lines. Real-Time expression analysis revealed that the treatment significantly reduced the expression of RUNX2 in both cell lines and decreased OSTERIX in Saos-2 cells. To our knowledge, this is the first study that showed the anti-tumoral effect of PXD-101 in osteosarcoma cells, suggesting a potential new therapeutic approach for osteosarcoma patients.

### VALUTAZIONE DELLO STATO DELL'OSSO NELLE DONNE IN GRAVIDANZA MEDIANTE LA TECNOLOGIA REMS (RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI SPECTROMETRY)

Valentina Anna Degennaro<sup>1</sup>, Greta Cagninelli<sup>1</sup>,  
Fiorella Anna Lombardi<sup>2</sup>, Paola Pisani<sup>2</sup>,  
Francesco Conversano<sup>2</sup>, Sergio Casciaro<sup>2</sup>,  
Stefania Fienzi<sup>1</sup>, Tiziana Frusca<sup>1</sup>, Tullio Ghi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia,  
Università di Parma; <sup>2</sup>Consiglio Nazionale delle Ricerche,  
Istituto di Fisiologia Clinica, Lecce

**Obiettivo.** La struttura ossea materna rappresenta la principale riserva di calcio per il feto durante la gravidanza. Di conseguenza, si suppone che ciò porti a una riduzione della densità minerale ossea (BMD) nelle donne in gravidanza. Lo scopo di questo studio era di valutare lo stato dell'osso in donne al termine della gravidanza.

**Metodi.** In questo studio prospettico, è stato arruolato un gruppo di donne caucasiche con gravidanza priva di complicazioni, giunte alla 35<sup>a</sup> settimana o più, presso il Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia dell'Università di Parma, da febbraio ad aprile 2020. Le donne arruolate sono state sottoposte a un esame ecografico del femore prossimale con tecnologia REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry), ovvero una tecnologia innovativa, priva di radiazioni che consente di quantificare lo stato minerale osseo sui due siti di riferimento assiali per la diagnosi dell'osteoporosi, vale a dire il femore o la colonna vertebrale. Per valutare la variazione dello stato osseo indotta dalla gravidanza, i valori di BMD ottenuti nel gruppo di studio sono stati confrontati con quelli di un gruppo di controllo di donne non in gravidanza bilanciate per età e BMI.

**Risultati.** Complessivamente, sono state valutate 43 donne a 38.6±1.7 settimane di gravidanza. L'età materna e l'indice di massa corporea (BMI) erano rispettivamente 34.0±4.3 anni e 23.85±4.56 kg/m<sup>2</sup>. I valori di BMD femorale misurati con REMS nelle donne in gravidanza erano significativamente inferiori rispetto ai valori misurati nelle donne non in gravidanza (0.764±0.093 vs 0.828±0.089 g/cm<sup>2</sup>, rispettivamente; p<0.0001), con una riduzione media della BMD dell'8.4%.

**Conclusioni.** Per la prima volta è stato possibile dimostrare oggettivamente una riduzione della densità minerale ossea in gravidanza rispetto alle donne non in gravidanza mediante la tecnologia REMS.

### VOLUMINOSO TUMORE BRUNO DELLA MANDIBOLA IN SEVERO IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO

Francesco Del Forno<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ospedale Maggiore, Bologna

**Introduzione.** I tumori bruni sono una rara complicanza dell'iperparatiroidismo (HPTH) nei Paesi Industrializzati, con una prevalenza globale del 4,5% nell'HPTH primario e di solo l'1,5% in quello secondario.

**Caso clinico.** Uomo ucraino di 33 anni, ricoverato per voluminosa tumefazione della mandibola destra (alla TC 8x7,8x6 cm), affetto da IRC per rene multicistico in dialisi trisettimanale dal 2013. Riscontro di severo HPTH, complicato da multiple fratture patologiche non trattate (femore dx e sx, omero sx). Biopsia della tumefazione compatibile con tumore bruno; altre formazioni analoghe a livello costale, mascellare e dello sfenoide. Agli EE: PTH 2.338 pg/mL, ALP tot 1.203 U/L (ossea 503), cross-laps 5,2 ng/mL, Ca 8,3 mg/dL, P 4 mg/dL (prodotto Ca/P 33,2). DEXA lombare: T-score -5,6; femorale: T-score -5,4. Rx-rachide: non fratture. In accordo con i dati presenti in letteratura, è stata inizialmente impostata terapia con colecalciferolo ad alte dosi, calcitriolo ev (Calcijex) e per os, calcio carbonato, analoghi della vitamina D (paracalcitolo) e calcimimetici ev (etelcalcetide). La terapia medica massimale non ha tuttavia permesso di raggiungere un adeguato controllo del PTH (900-1.300), per cui dopo 4 mesi è stata eseguita paratiroidectomia parziale con effettiva riduzione dei valori di PTH (stabile tra 150-200), all'istologico: paratiroidi iperplastiche. La lesione mandibolare è stata sottoposta a courettage chirurgico previa embolizzazione selettiva dei rami dell'arteria facciale, evitando così un intervento demolitivo maggiore. In seguito alla stabilizzazione dei valori di PTH, nei prossimi mesi è attesa una ulteriore riduzione della formazione mandibolare, come suggerito da analoghi casi descritti in letteratura.

**Conclusioni.** Il riscontro di tumore bruno della mandibola richiede un approccio multidisciplinare che preveda l'utilizzo combinato di terapie mediche e chirurgiche con duplice scopo: funzionale (controllo dell'iperparatiroidismo) ed estetico-ricostruttivo.

### 11C-COLINA-PET/TC PER LA RICERCA DELLE PARATIROIDI IN PAZIENTE CON IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO SEVERO

Francesco Del Forno<sup>1</sup>, Alessandra Musto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Ospedale Maggiore, Bologna;* <sup>2</sup>*Medicina Nucleare, Bologna*

**Introduzione.** Il riscontro biochimico di iperparatiroidismo (HPTH) rende necessaria l'individuazione di paratiroidi iperfunzionanti, cruciale nei casi con indicazione chirurgica (soprattutto nell'HPTH primario). Negli ultimi anni, accanto alle metodiche di imaging convenzionale (ecografia-US o scintigrafia-SPECT/MIBI), che possono risultare negative o dare esito dubbio nel 10-20% dei casi, l'attenzione si è rivolta allo studio di tecniche di medicina nucleare come la PET con 11C-metionina o con 11C/18F-colina, con risultati convincenti.

**Caso clinico.** Riscontro di severo iperparatiroidismo secondario in un paziente in trattamento dialitico da 6 anni. PTH >2.000 pg/mL, Ca 8,7 mg/dL, P 4,2 mg/dL. Nonostante terapia medica massimale non è stato possibile raggiungere un efficace controllo dell'HPTH (PTH stabile intorno a 1.000 pg/mL) per cui è stata posta indicazione a paratiroidectomia subtotali. Le tecniche di imaging di primo livello, ecografia e SPECT/MIBI, non hanno permesso di individuare le paratiroidi, a fronte di livelli di PTH particolarmente elevati. Sono state quindi eseguite sia 18FDG-PET/TC che 11C-Metionina-PET/TC, entrambe negative per la localizzazione di paratiroidi patologiche. In accordo con le evidenze emergenti in letteratura negli ultimi anni, è stato infine effettuato studio con 11C-Colina-PET/TC, che ha evidenziato la presenza di 2 paratiroidi ipercaptanti, inferiore destra e sinistra. Il paziente è stato quindi sottoposto a paratiroidectomia parziale con approccio mini-invasivo, con riscontro di paratiroidi ipertrofiche (2 e 1,5 cm) e quadro istologico compatibile con iperplasia. In seguito all'intervento chirurgico netta riduzione dei valori di PTH, stabilmente <200 pg/mL.

**Conclusioni.** Analogamente a quanto emerso dagli ultimi lavori presenti in letteratura, la 11C-Colina-PET/TC si è dimostrata una metodica più sensibile e accurata rispetto all'imaging convenzionale nell'individuazione di paratiroidi patologiche.

### SARCOPENIA, OBESITÀ E AUTONOMIA PERSONALE IN DONNE CON FRATTURA PROSSIMALE DI FEMORE: STUDIO PROSPETTICO SHORT-TERM

Marco Di Monaco<sup>1</sup>, Carlotta Castiglioni<sup>1</sup>, Francesca Bardesono<sup>2</sup>, Edoardo Milano<sup>1</sup>, Giuseppe Massazza<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Divisione di Medicina Fisica e Riabilitazione, Presidio Sanitario San Camillo, Fondazione Opera San Camillo, Torino;* <sup>2</sup>*Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi, Torino*

**Scopo dello Studio.** Definire il ruolo esercitato dalla presenza concomitante di sarcopenia e obesità sul recupero dell'autonomia personale in donne con recente frattura prossimale di femore da fragilità.

**Metodi.** Abbiamo studiato 183 donne ricoverate nel nostro reparto di riabilitazione dopo una frattura prossimale di femore. La forza di handgrip è stata misurata con un dinamometro Jamar e la composizione corporea mediante apparecchiatura DXA (Hologic Discovery) all'ingresso in reparto. La sarcopenia è stata definita secondo i criteri indicati dalla European Working Group for Sarcopenia in Older People nel 2019 (EWGSOP 2) in presenza di forza di handgrip <16 kg e massa magra degli arti <15.020 g. L'obesità è stata diagnosticata quando la massa grassa superava il 40% della massa corporea. L'indice di Barthel è stato utilizzato per misurare il grado di autonomia personale.

**Risultati.** Rispetto alle donne non sarcopeniche, quelle con sarcopenia avevano valori ridotti sia dell'indice di Barthel alla dimissione dal reparto di riabilitazione (U=300,0; z=-4,3; P<0.001) sia della sua effectiveness (percentuale di incremento rispetto al massimo incremento possibile; U=310,0; z=-4,2; P<0.001). Le donne con obesità invece non avevano alcuno svantaggio prognostico rispetto alle non-obese. La presenza concomitante di sarcopenia e obesità non peggiorava l'outcome funzionale rispetto alla presenza della sola sarcopenia. La sarcopenia (ma non l'obesità) permaneva significativamente associata all'indice di Barthel (P=.001) e alla sua effectiveness (P=0.001) dopo correzione per indice di Barthel misurato all'ingresso in riabilitazione, età, tipo di frattura femorale e presenza di deficit cognitivi.

**Conclusioni.** La presenza concomitante di obesità non peggiorava l'impatto prognostico sfavorevole della sarcopenia sul recupero di autonomia nelle attività di base di vita quotidiana in donne con recente frattura prossimale di femore.

### WNT INHIBITORS AND BONE TURNOVER MARKERS IN PATIENTS WITH POLYMYALGIA RHEUMATICA AND ACUTE EFFECTS OF GLUCOCORTICOID TREATMENT

Angelo Fassio<sup>1</sup>, Giovanni Adami<sup>1</sup>, Alessandro Giollo<sup>1</sup>, Carmela Dartizio<sup>1</sup>, Ombretta Viapiana<sup>1</sup>, Camilla Benini<sup>1</sup>, Elisabetta Vantaggiato<sup>2</sup>, Maurizio Rossini<sup>1</sup>, Christian Dejaco<sup>3</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Reumatologia, Verona; <sup>2</sup>Unità di Medicina, Ospedale Pederzoli, Peschiera; <sup>3</sup>Servizio di Reumatologia, Ospedale di Brunico

**Background.** In polymyalgia rheumatica (PMR), data on bone turnover markers (BTM), on Wnt inhibitors (Dkk-1, sclerostin) and their changes induced by glucocorticoids (GC) are lacking. The aims of our study were to compare the baseline levels of Wnt inhibitors and BTM in PMR patients with healthy controls (HC) and to study their changes over the first 4 weeks of GC treatment.

**Materials and Methods.** We enrolled 17 treatment-naïve patients affected by PMR and 17 age and sex-matched healthy controls (HC) from retired hospital personnel. PMR patients were administered methylprednisolone 16 mg daily for 4 weeks. Blood samples were taken at baseline and at week 4 for the PMR group, a single sample was taken for HC. N-propeptide of type I collagen (PINP), C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX-I), sclerostin, Dkk-1 and C-reactive protein (CRP) were dosed.

**Results.** We enrolled a total of 17 patients affected by PMR (7 males and 10 females) and 17 HC (7 males and 10 females). Median disease duration was 3 [2-4] months. At baseline, only Dkk-1 was significantly higher in the PMR group ( $p=0.002$ ) than in HC. Changes from baseline to week 4 regarding BTM, Dkk-1 and sclerostin for the PMR group are. After 4 weeks of GC treatment all patients were in clinical remission and CRP values turned to normal. Concerning markers of bone metabolism, we found in the PMR group a decrease of PINP (mean  $\pm$ SD percentage decrement as compared to baseline  $-40\pm 18.6\%$ ,  $p=0.000$ ), CTX-I ( $-23.5\pm 41.3\%$ ,  $p=0.032$ ), Dkk-1 ( $-22.4\pm 39.6\%$ ,  $p=0.033$ ) and sclerostin ( $-32.49\pm 20.47$ ,  $p<0.001$ ) as compared to baseline levels. A significant positive correlation was found between the percentage decrease in CRP and Dkk-1 from baseline to week 4 ( $p=0.007$ ,  $r_s=0.625$ ).

**Conclusions.** Our study for the first time showed that, in treatment-naïve PMR, systemic inflammation is associated with a dysregulation of the Wnt system (especially due to the increase in Dkk-1), similarly to what has been observed in RA. Treatment with GC, currently the mainstay therapy for PMR, is associated with suppression of Dkk-1 and sclerostin with a consensual reduction in bone resorption. Nevertheless, GC still show some undesired effects on bone metabolism, namely the suppression of bone formation that seems not to be directly related to the regulation Wnt-pathway.

### DIFFUSE IDIOPATHIC SKELETAL HYPEROSTOSIS (DISH) IN TYPE 2 DIABETES: A NEW IMAGING POSSIBILITY AND A NEW BIOMARKER

Angelo Fassio<sup>1</sup>, Giovanni Adami<sup>1</sup>, Alessandro Giollo<sup>1</sup>, Luca Idolazzi<sup>1</sup>, Ombretta Viapiana<sup>1</sup>, Emma Bosco<sup>1</sup>, Riccardo Negrelli<sup>2</sup>, Eliana Amato<sup>1</sup>, Maurizio Rossini<sup>1</sup>, Elisabetta Vantaggiato<sup>1</sup>, Davide Gatti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Reumatologia, Verona; <sup>2</sup>Unità di Radiologia, Ospedale di Borgo Trento, Verona

**Background.** Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis (DISH) is a chronic disease with an unclear pathophysiological basis, associated with metabolic condition such as type 2 diabetes mellitus (T2DM). We performed a cross-sectional study to investigate the prevalence of DISH through Dual Energy X-ray absorptiometry (DXA) Vertebral Fracture Assessment (VFA) in a group of postmenopausal women with T2DM. We also explored several biomarkers of bone turnover metabolism, including Wnt pathway modulators.

**Methods.** We selected postmenopausal women affected by T2DM. DXA VFA was performed to detect the presence of DISH. Serum samples were collected from all patients at the time of study recruitment.

**Results.** Overall, we studied a total of 96 postmenopausal women with non-insulin-treated T2DM (mean  $\pm$  SD age:  $72.7\pm 8.5$  years; median duration of diabetes: 10.5 [6-17] years; median body mass index (BMI): 29 [26-31] kg/m<sup>2</sup>; median hemoglobin A1c (HbA1c): 51 [48-57] mmol/mol). The main clinical and biochemical characteristics of T2DM patients stratified by presence or absence of DISH are shown. From the patients' electronic medical records, previous spine X-rays were retrieved in 10 patients and in 100% of the cases the diagnosis made at VFA was confirmed. Examples of DISH documented by VFA and respective X-rays are depicted. Overall, 20 patients (20.8%) showed features of DISH, whilst 8 (8.3%) had vertebral fractures. In addition, 3 patients showed both features of DISH and presented at least one vertebral fracture. Mean T-scores of the overall sample were as follows:  $-0.82\pm 1.42$  at lumbar spine,  $-1.51\pm 0.99$  at femoral neck and  $-0.67\pm 1.21$  at total hip. 11.9% of the subjects were osteoporotic at the lumbar spine, 4% at femoral neck and 4% at total hip. BMD values, expressed as Z-scores, showed statistically significant higher values at all sites:  $0.58\pm 1.38$  at lumbar spine (for Z-score tested vs. 0  $p=0.0001$ ),  $0.10\pm 0.88$  at femoral neck ( $p=0.0001$ ),  $0.72\pm 1.06$  at total hip ( $p=0.0001$ ). No significant differences in BMD values, expressed as Z-scores, were found between the DISH and no-DISH groups. The two groups of patients were significantly different only for age, years since menopause, hypertension prevalence, proportion of patients taking cholecalciferol supplements and serum sclerostin levels. In particular, women with DISH were more likely to be older and had higher years since menopause and lower serum sclerostin levels than those without DISH. Notably, after adjusting by age and years since menopause, serum sclerostin levels remained significantly lower amongst those with DISH. For each

increase of 1 unit in the values of serum sclerostin levels, we found a reduction in the odds ratio for having DISH of 7.3% [95%CI: 2-12.2%]. A statistically significant imbalance in the proportion of recorded comorbidities between the DISH and no-DISH groups was found only in the proportion of patients affected by hypertension ( $p=0.035$ ), but this significance was lost after adjustment for age. Of 92 women included in the study, 39 (40.6%) took cholecalciferol supplements. Their median cholecalciferol daily dose was 1,000 IU, interquartile range 800-1,600 IU. Mean 25(OH)D levels for patients taking cholecalciferol was  $37.8\pm 13$  ng/mL vs.  $26.7\pm 12$  ng/mL in the subgroup of patients not taking supplements ( $p=0.0001$ ). Median age of women taking cholecalciferol supplements was 67 [IQR 64-79] years vs. those not taking them 71 [IQR 65.5-78] years ( $p=0.039$ ). Cholecalciferol supplementation was associated with a significant reduced risk of having DISH: OR 0.59 [95% CI: 0.37-0.94,  $p=0.043$ ]. No statistically significant differences in terms of age or serum sclerostin were found between the supplemented vs non-supplemented subgroups.

**Conclusions.** We showed that the presence of DISH is a common condition in postmenopausal women with non-insulin-treated T2DM, and lower serum sclerostin levels seem to be a key biomarker associated with DISH. In addition, we emphasize that within a single session, DXA scan can provide diagnostic and prognostic information not only on bone health (BMD and vertebral morphometry), but also on DISH, especially among subjects at high-risk. The high prevalence of DISH in people with T2DM makes this imaging technique very attractive in clinical practice. Although we did not perform longitudinal assessments, DXA-derived VFA might bear the potential of becoming a very useful screening test also for clinical follow-up of patients.

### THE EFFECT OF TERIPARATIDE TREATMENT ON THE RISK OF CLINICAL FRAGILITY FRACTURES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS: RESULTS FROM THE ASIA AND LATIN AMERICA FRACTURE OBSERVATIONAL STUDY (ALAFOS)

Erica Filippi

*Eli Lilly Italia SpA*

**Purpose.** To evaluate new clinical vertebral and nonvertebral fragility fractures in relation to time on teriparatide therapy, up to 24 months, in real-world practice.

**Methods.** Prospective, observational study in postmenopausal women with osteoporosis from 20 countries across Asia, Latin America, the Middle East, and Russia. Generalized linear models, adjusted for clinically relevant baseline covariates, assessed the rate of patients with one or more fractures over 6-month intervals. Incident rate ratios (IRR), odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) are presented.

**Results.** In total, 3098 patients (mean [SD] age 72.4 [10.4] years) recruited at 152 sites were analyzed. At baseline, 63.2% had at least one pre-existing osteoporotic fracture, with 28.8% having  $\geq 2$ . For those 3054 patients who started teriparatide therapy, median treatment duration was 18.7 months, and treatment adherence at 12, 18 and 24 months was 68.2%, 53.5% and 31.0%, respectively. Over the 24 months, 111 patients (3.6%) sustained 126 clinical fractures (2.98 fractures/100 patient-years; 39 vertebral and 87 nonvertebral, including 25 hip fractures). In the adjusted analyses, compared with the first 6 month treatment period, the rate of new clinical fragility fractures decreased by 37% (IRR 0.63; 95% CI: 0.40-0.99;  $p=0.0434$ ), 64% (IRR 0.36; 95% CI: 0.20-0.65;  $p<.001$ ) and 53% (IRR 0.47; 95% CI: 0.24-0.92;  $p=0.0274$ ) during the >6-12, >12-18 and >18-24 month treatment periods, respectively. After adjustments, odds of first fracture was also statistically significantly reduced during the >6-12 (OR 0.62; 95% CI 0.39-0.96;  $p=0.0321$ ), >12-18 (OR 0.35; 95% CI 0.20-0.63;  $p=0.0004$ ) and >18-24 month (OR 0.39; 95% CI: 0.20-0.73;  $p=0.0036$ ) treatment periods, compared with the first 6 months.

**Conclusions.** Results suggest that postmenopausal women with osteoporosis, treated with teriparatide up to 24 months in real-world practice, experience a greater reduction of osteoporotic fractures over time.

### LIVELLI DI VITAMINA D IN DONNE SICILIANE CON E SENZA STORIA CLINICA DI CANCRO MAMMARIO

Maria Ausilia Giusti, Graziella Borzi, Antonino Belfiore, Francesco Frasca

*U.O. Endocrinologia, Ospedale Garibaldi Nesima, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania*

**Introduzione.** L'ipovitaminosi D è stata correlata a diversi tumori maligni, tra cui il carcinoma mammario, e sembra peggiorare la prognosi ed il rischio di recidiva degli stessi. Scopo del nostro studio è stato valutare i livelli di 25-idrossi vitamina D in una coorte di pazienti con pregresso carcinoma mammario rispetto ad un gruppo di controllo.

**Materiali e Metodi.** Abbiamo studiato retrospettivamente i livelli di 25-idrossi vitamina D di 54 pazienti con carcinoma mammario in terapia ormonale adiuvante (età 63,0+/-10,6 anni, durata media della terapia ormonale adiuvante al momento del dosaggio 27.0+/-26.1 mesi) e di 62 soggetti di controllo (età 60,4+/-8,4 anni, p 0,14), che hanno effettuato il primo accesso presso i nostri ambulatori di menopausa nell'ultimo anno (criteri di esclusione: terapie o malattie correlate all'osteoporosi).

**Risultati.** La maggior parte dei pazienti e dei controlli era già in trattamento cronico con colecalciferolo (90%). I livelli medi di 25-idrossi vitamina D erano 23,3+/-9,7 ng/ml nel gruppo oncologico (il 39% era carente, il 30% insufficiente e solo il 31% sufficiente) e 22,4+/-7,4 ng/ml nel gruppo di controllo (il 38% era carente, il 43% insufficiente e solo il 19% sufficiente) senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi (p 0,64).

**Conclusione.** La prevalenza dell'ipovitaminosi D è risultata elevata sia nelle pazienti oncologiche che nel gruppo di controllo, costituito da donne con anamnesi oncologica negativa, nonostante la maggior parte di loro fosse già in trattamento integrativo con colecalciferolo. Emerge, quindi, la difficoltà a normalizzare i livelli di vitamina D. Il dosaggio della vitamina D dovrebbe essere eseguito periodicamente per ottimizzare la posologia del colecalciferolo e valutare l'aderenza dei pazienti, soprattutto in considerazione di un'eventuale correlazione tra livelli di vitamina D e l'insorgenza e la prognosi di alcuni tumori, per la cui conferma occorrono tuttavia ulteriori studi.

### TERAPIA CON DENOSUMAB IN UN CASO DI GRAVE OSTEOPOROSI ASSOCIATA ALLA GRAVIDANZA E ALL'ALLATTAMENTO

Maria Ausilia Giusti, Graziella Borzi, Giuseppa Padova, Antonino Belfiore, Francesco Frasca

*U.O. Endocrinologia, Ospedale Garibaldi Nesima, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania*

**Introduzione.** L'osteoporosi associata alla gravidanza e all'allattamento (Pregnancy and Lactation Associated Osteoporosis, PLAOS) è una condizione rara, caratterizzata dalla rapida perdita di contenuto minerale osseo (circa 5-10%) e dall'insorgenza di fratture, principalmente vertebrali, durante la gravidanza (terzo trimestre), che perdura durante l'allattamento. Non si può escludere che si manifesti su una pre-esistente osteopenia. L'eziologia non è nota. Fattori predisponenti sono la magrezza, i periodi di amenorrea, l'insufficiente apporto di calcio, l'uso di corticosteroidi.

**Caso clinico.** Una ragazza di 26 anni lamentava rachialgie insorte nel terzo trimestre e peggiorate dopo il parto, con ipercifosi dorsale e difficoltà nella respirazione, deambulazione e mantenimento della stazione eretta. Una radiografia mostrava multiple fratture dorsali, alcune di grado III. Il t-score alla DEXA lombare era di -5.0. Gli esami ematochimici risultavano nella norma e non si rilevavano fattori di rischio per osteoporosi. Veniva avviata terapia con colecalciferolo (100.000 U.I., seguite da 25.000 U.I./mese) e denosumab (60 mg s.c. ogni 6 mesi), con miglioramento della clinica dopo pochi mesi e di quello densitometrico (t-score -2.7 dopo 18 mesi e -2.5 dopo 4 anni).

**Conclusioni.** La PLAOS è una patologia rara che, in presenza di fratture, può essere causa di grave disabilità. Va sospettata in presenza di forti rachialgie. L'uso di farmaci va considerato per accelerare il ripristino del patrimonio scheletrico e nei casi con grave disabilità. Poiché non si esclude che insorga su condizioni predisponenti, è auspicabile un'attenta anamnesi all'inizio della gravidanza ed un'adeguata supplementazione di calcio/vit.D. Essendo una patologia rara, non ci sono linee guida sulla gestione e sul trattamento più adeguato. Casi clinici riportati in letteratura hanno mostrato, tuttavia, l'efficacia e la sicurezza del Denosumab, come nella nostra paziente.

## ELEVATA PREVALENZA DI FRATTURE OSTEOPOROTICHE NELLE DONNE IN TERAPIA ORMONALE ADIUVANTE PER IL CARCINOMA MAMMARIO

Maria Ausilia Giusti<sup>1</sup>, Graziella Borzi<sup>1</sup>, Giuseppa Padova<sup>1</sup>, Paolo Vigneri<sup>2</sup>, Antonino Belfiore<sup>1</sup>, Francesco Frasca<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O. Endocrinologia, Ospedale Garibaldi Nesima, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania; <sup>2</sup>Centro di Oncologia ed Ematologia Sperimentale, Dipartimento di Oncologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico-Vittorio Emanuele, Università degli Studi di Catania

**Introduzione.** L'osteoporosi e le fratture da fragilità sono complicanze a lungo termine di alcune terapie antitumorali, quale la terapia ormonale adiuvante nel cancro mammario, con un impatto negativo sulla qualità di vita dei sopravvissuti. L'identificazione dei pazienti a rischio è essenziale per avviare tempestivamente un intervento che comprenda sia le modifiche dello stile di vita che terapie farmacologiche. Lo scopo di questo studio è stato valutare la perdita di massa ossea e la prevalenza di fratture in donne con carcinoma mammario trattate con inibitori dell'aromatasi.

**Materiali e Metodi.** Abbiamo valutato retrospettivamente 54 donne (età 63,0+/-10,6 anni), con storia di pregresso carcinoma mammario e senza precedenti valutazioni né terapie per osteoporosi, inviate per la prima volta dallo specialista oncologo nei nostri ambulatori a terapia ormonale adiuvante in corso (durata media della stessa al momento dell'accesso in ambulatorio pari a 27,0+/-26,1 mesi). Sono stati eseguiti DEXA lombare e femorale ed esame morfometrico vertebrale.

**Risultati.** Solo tre pazienti (6%) hanno mostrato una DEXA normale, 18 (33%) erano osteopeniche e 32 (59%) osteoporotiche. L'esame morfometrico ha mostrato almeno una frattura vertebrale in 19 soggetti (37%). Fratture vertebrali sono state osservate in 6 (33%) pazienti osteopeniche e in 13 (41%) pazienti osteoporotiche. La presenza di fratture vertebrali non era correlata in modo significativo alla BMD lombare e femorale ( $p=0,3$  e  $0,5$ , rispettivamente).

**Conclusioni.** I nostri dati confermano che i pazienti trattati con terapia ormonale adiuvante per carcinoma mammario hanno un alto rischio di fratture, anche in assenza di evidenti segni di osteoporosi alla DEXA. Infatti, circa 1/3 delle nostre pazienti osteopeniche mostrava già almeno una frattura vertebrale non riconosciuta. Promuovere la prevenzione della perdita di massa ossea deve essere un obiettivo di chi segue queste categorie a rischio.

## VALUTAZIONE MEDIANTE RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI SPECTROMETRY (REMS) IN PAZIENTI CON OSTEOPOROSI PRIMITIVA ED IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

Giorgia Grassi<sup>1</sup>, Serena Palmieri<sup>2</sup>, Elisa Cairoli<sup>3</sup>, Iacopo Chiodini<sup>3</sup>, Maura Arosio<sup>4</sup>, Cristina Eller Vainicher<sup>1</sup>

<sup>1</sup>U.O.C. Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; <sup>2</sup>Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano, U.O.C. Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; <sup>3</sup>Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano, U.O. Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Centro Malattie del Metabolismo Osseo e Diabete, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano; <sup>4</sup>U.O.C. Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano

**Introduzione.** Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) è un nuovo metodo per misurare la massa ossea (BMD) approvato FDA per la diagnosi di osteoporosi (OP). Studi su pazienti con OP primitiva (pOP) hanno suggerito la sua superiorità nell'identificare i soggetti a maggior rischio di frattura (Fx), ma non vi sono dati sulle OP secondarie. Nel nostro studio abbiamo confrontato la performance di REMS e DXA in pazienti con pOP ed iperparatiroidismo primitivo (PHPT).

**Metodi.** Abbiamo arruolato 99 pazienti in post-menopausa con pOP (n=52) o PHPT (n=47) che avessero eseguito DXA ed RX del rachide, escludendo soggetti con pregresse terapie per OP. Lo stesso operatore ha eseguito REMS alla colonna lombare (LS) e al femore totale (FT) in tutti.

**Risultati.** I due gruppi erano sovrapponibili per età, BMI, BMD a tutti i siti, pregresse Fx cliniche (20.8 e 18.6%,  $p=0.793$ ) e morfometriche (22.4 e 22%,  $p=1$ ). La concordanza diagnostica tra DXA e REMS era simile nei pazienti pOP e PHPT (LS 64 e 58%; TF 66 e 51%,  $p=ns$ ) e i valori di BMD correlavano, anche se non strettamente (LS pOP  $r=0.371$ ,  $p=0.008$ ; LS PHPT  $r=0.389$ ,  $p=0.14$ ; TF pOP  $r=0.435$ ,  $p=0.02$ ; TF PHPT  $r=0.544$ ,  $p=0.001$ ). La prevalenza di OP era minore con REMS (R-OP) che con DXA (D-OP) (26.9 e 66%,  $p=0.06$ ; 28.9 e 65.1%,  $p=0.103$  rispettivamente pOP e PHPT). Complessivamente, la prevalenza di Fx era maggiore nei pazienti con D-OP che in quelli senza (42.4% and 21.4%,  $p=0.05$ ), e simile in quelli con e senza R-OP (32.0% and 39.1%,  $p=ns$ ). Anche se non significativamente, però, nel gruppo pOP i pazienti con R-OP avevano più frequentemente Fx rispetto a quelli senza (46.2 e 34.3%,  $p=0.450$ ), al contrario nel gruppo PHPT i pazienti con R-OP erano quelli con meno Fx (16.7 e 44.8%,  $p=0.89$ ).

**Conclusioni.** Nel nostro studio REMS sovrastima la BMD rispetto a DXA sia nei pazienti pOP che PHPT. La sua capacità di identificare pazienti con Fx sembra essere minore rispetto alla DXA nei pazienti con PHPT, ma sovrapponibile in quelli con pOP.

### FRAGILITY SCORE PER LA PREVISIONE DELLE FRATTURE INCIDENTI DA FRAGILITÀ: ANALISI DEL SITO FEMORALE

Fiorella A. Lombardi, Paola Pisani, Delia Ciardo, Francesco Conversano, Sergio Casciaro

*Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Fisiologia Clinica, Lecce*

**Obiettivo.** La tecnologia REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry) permette di calcolare il Fragility Score (FS), che stima la fragilità scheletrica indipendentemente dalla densità minerale ossea (BMD), confrontando i risultati dell'analisi spettrale dei segnali ultrasonici del paziente con modelli di riferimento rappresentativi dell'osso fragile e dell'osso non-fragile. È un parametro adimensionale variabile da 0 a 100 in proporzione al grado di fragilità (1). È stato dimostrato che il T-score calcolato con REMS è un efficace predittore del rischio di fratture incidenti (2). Questo studio valuta l'efficacia del FS nell'identificazione di pazienti a rischio di fratture femorali osteoporotiche incidenti. **Metodo.** Scansioni REMS e DXA del collo femorale sono state effettuate su donne di età tra 30 e 90 anni. L'incidenza delle fratture femorali da fragilità è stata valutata durante un follow-up fino a 5 anni. La capacità del FS di identificare pazienti con fratture incidenti da fragilità al femore è stata valutata e comparata con le performance di T-score ottenuti con DXA e REMS.

**Risultati.** 414 donne hanno completato il follow-up (mediana 40 mesi, range interquartile (IQR): 36-57 mesi). Di queste, 22 pazienti avevano subito una frattura incidente al femore durante il follow-up. I valori di T-score calcolati con DXA e REMS e i valori di FS calcolati con REMS sono riportati in Tabella, insieme con i risultati del test statistico tra i gruppi di pazienti che hanno o meno subito una frattura incidente. All'analisi delle curve ROC, il FS ha ottenuto un valore dell'area sotto la curva (AUC) di 0.80, superiore rispetto alla AUC del T-score REMS (0.65) e del T-score DXA (0.63) in maniera statisticamente significativa.

**Conclusioni.** Il FS ottenuto da scansioni REMS femorali è uno strumento efficace per l'identificazione del rischio di frattura femorale, con performance superiori a quelle del T-score.

#### Bibliografia

1. Measurement. 2017; 101: 243-2492.
2. Bone. 2020; 134: 115297.

**Tabella 1** - Analisi dei parametri quantitativi (T-score) calcolati con REMS e DXA e qualitativi (Fragility Score) calcolato con REMS. Sono riportati i valori mediani e i range interquartile (IQR) per pazienti senza e con frattura femorale osteoporotica incidente. Il p-value deriva dal test di Mann-Whitney.

Pz. senza frattura incidente	Pz. con frattura incidente	p-value T-score DXA
-1.7 (IQR: -2.4 a -1.2)	-2.1 (IQR: -3.0 a -1.5)	0.033 T-score REMS
-1.8 (IQR: -2.4 a -1.2)	-2.5 (IQR: -2.8 a -1.8)	0.013 Fragility score
25.3 (IQR: 21.0 a 33.0)	42.8 (IQR: 30.4 a 54.7)	<0.0001

### REMS PER IL MONITORAGGIO A BREVE TERMINE DELL'EFFETTO DEL DENOSUMAB IN PAZIENTI CON TUMORE DELLA MAMMELLA TRATTATE CON INIBITORI DELL'AROMATASI

Fiorella Anna Lombardi<sup>1</sup>, Mariangela Ciccarese<sup>2</sup>, Eugenio Quarta<sup>3</sup>, Antonella Grimaldi<sup>3</sup>, Daniela Costanza<sup>3</sup>, Delia Ciardo<sup>1</sup>, Ernesto Casciaro<sup>1</sup>, Paola Pisani<sup>1</sup>, Francesco Conversano<sup>1</sup>, Maurizio Muratore<sup>3</sup>, Rosachiara Forcignano<sup>4</sup>

*<sup>1</sup>Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Fisiologia Clinica, Lecce; <sup>2</sup>Unità di Oncologia, Ospedale "Vito Fazzi", Lecce; <sup>3</sup>Ospedale "Vito Fazzi", Lecce; <sup>4</sup>Unità di Oncologia, Ospedale "Sacro Cuore di Gesù", Gallipoli, Lecce*

**Obiettivo.** L'effetto di denosumab nel contrastare l'aumento del rischio di frattura come effetto collaterale nei trattamenti con inibitori dell'aromatasi (AIs) è stato ampiamente dimostrato. La densitometria ossea con DXA, tuttavia, non consente di valutare la variazione a breve termine della densità minerale ossea (BMD), poiché l'intervallo di tempo minimo tra due misurazioni è 1 anno (1). La tecnologia REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry) ha mostrato elevate prestazioni in termini di precisione e ripetibilità (2), consentendo scansioni ripetute a 6 mesi. L'obiettivo è effettuare il monitoraggio a breve termine dell'effetto della terapia AI e del denosumab sulla BMD in pazienti con carcinoma mammario attraverso scansioni DXA e REMS.

**Metodo.** Le pazienti erano trattate con terapia AI adiuvante. Le pazienti del Gruppo A hanno ricevuto anche il denosumab (60 mg ogni 6 mesi), diversamente dalle pazienti del Gruppo B. Le scansioni femorali DXA e REMS sono state eseguite prima di iniziare la terapia AI (T0) e ripetute dopo 12 mesi (T1). Solo le scansioni REMS sono state ripetute anche a 18 mesi dall'inizio della terapia (T2). È stata quindi valutata la variazione della BMD rispetto al valore ottenuto a T0 ( $\Delta$ BMD).

**Risultati.** Sono state analizzate 210 pazienti, divise in 2 gruppi bilanciati per età. Sia utilizzando REMS che DXA, come previsto,  $\Delta$ BMD ha mostrato una tendenza crescente per il Gruppo A e decrescente per il Gruppo B ( $p < 0,001$  tra i gruppi), e la differenza tra le tecniche non era significativa. A T2 sono state eseguite solo le scansioni REMS poiché la ripetizione a breve termine di acquisizioni DXA non è consigliata.

**Conclusione.** È stata dimostrata la fattibilità del follow-up a breve termine utilizzando scansioni del collo femorale con REMS per valutare l'effetto del denosumab sulla BMD nei pazienti con tumore della mammella trattate con AI.

#### Bibliografia

1. Aging Clin Exp Res. 2019; 31: 1375-89.
2. Osteoporos Int. 2018; 30: 391-402.

## COINVOLGIMENTO OSSEO NELLE FASI INIZIALI DELLA MALATTIA DI PARKINSON: STUDIO CASO-CONTROLLO

Antimo Moretti, Sara Liguori, Marco Paoletta, Giovanni Iolascon

*Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"*

**Introduzione.** Il coinvolgimento scheletrico nelle prime fasi della malattia di Parkinson (MP) è scarsamente studiato. L'obiettivo del nostro studio è valutare le alterazioni qualitative e quantitative dell'osso nei pazienti con MP precoce e le associazioni tra BMD, TBS e performance fisica in questa popolazione.

**Materiali e Metodi.** In questo studio caso-controllo, abbiamo arruolato pazienti parkinsoniani allo stadio Hoehn & Yahr  $\leq 2$  senza fratture da fragilità (casi) e per il gruppo controllo abbiamo arruolato pazienti afferenti ad un ambulatorio per la gestione dell'osteoporosi in un periodo di 3 mesi (controlli). Abbiamo valutato i seguenti outcome: BMD femorale (FN) e lombare (LS) con GE Lunar i-DXA, TBS tramite software iNsite™, performance fisica con Short Physical Performance Battery (SPPB) per identificare un gruppo A a "scarsa performance" (SPPB  $\leq 8$ ) e un gruppo B ad "alta performance" (SPPB  $> 8$ ) sia nei casi (A1 e B1) che nei controlli (A2 e B2).

**Risultati.** Sono stati inclusi 13 pazienti parkinsoniani (7 M, 6 F) e 13 pazienti nel gruppo controllo (3 M, 10 F). Nei casi l'età media era 65,8 anni con una durata media di malattia di 4,2 anni. Tra i controlli, non sono state rilevate differenze significative in termini di BMD né di TBS tra i gruppi A2 e B2. Tra i casi sono stati riportati risultati simili riguardo la BMD, mentre la differenza tra i gruppi A1 e B1 in termini di TBS medio era statisticamente significativa, con valori ridotti nel gruppo a scarsa performance (TBS medio A1=1,189 vs B1=1,387,  $p < 0,006$ ).

**Conclusioni.** I nostri dati evidenziano che il TBS potrebbe identificare il coinvolgimento osseo prima della BMD nelle fasi iniziali della MP, confermando i dati sperimentali di una precoce alterazione microarchitetturale ossea che potrebbe essere associata alla deplezione dopaminergica. I nostri dati suggeriscono, inoltre, che il peggioramento della performance fisica potrebbe essere associato all'alterata microarchitettura ossea piuttosto che alla bassa massa ossea nei pazienti parkinsoniani nelle fasi iniziali di malattia.

## HIGHLIGHTING THE BONE CELLS ALTERATIONS IN GORHAM-STOUT DISEASE

Michela Rossi<sup>1</sup>, Ippolita Rana<sup>2</sup>, Giulia Battafarano<sup>3</sup>, Eda Mariani<sup>4</sup>, Viviana De Martino<sup>5</sup>, Matteo D'Agostino<sup>6</sup>, Marina Macchiaiolo<sup>2</sup>, Mikaela Veronica Gonfiantini<sup>2</sup>, Alessandro Jenkner<sup>7</sup>, Paola Sabrina Buonomo<sup>2</sup>, Andrea Bartuli<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bone Physiopathology Research Unit, Genetics and Rare Diseases Research Division, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome; <sup>2</sup>Rare Diseases and Medical Genetic Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome; <sup>3</sup>Bone Physiopathology Research Unit, Genetics and Rare Diseases Research Division, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome; <sup>4</sup>Research Laboratories, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome; <sup>5</sup>Department of Clinical, Internal, Anesthesiology and Cardiovascular Sciences, Sapienza University, Rome; <sup>6</sup>Clinical Laboratory, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome; <sup>7</sup>Division of Immunology and Infectious Diseases Department of Pediatrics, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome

Gorham-Stout Disease (GSD) is a rare disease with increased bone erosion and angiomatosis; its etiopathogenesis is poorly known. Our work aims to investigate the cellular and molecular alterations of GSD bone cells. Nine patients were recruited for this study. Bone biopsy and the differentiation, morphology and activity of bone cells were analysed. Moreover, gene expression and miRNA were evaluated by transcriptomic and Real-Time RT-PCR analysis. Patient bone biopsy analysis identified fibrous tissue, increased number of osteoclasts and vessels, and enlarged osteocyte lacunae. Peripheral blood mononuclear cells isolated from GSD patients had 2-fold increased ability to differentiate into osteoclasts that were more active than control cells. Gene expression analysis of GSD osteoclasts revealed 40 under- and 66 over-expressed transcripts. These transcripts are involved in Beta-arrestin, PI3 Kinase and EGF receptor pathways. Moreover, large miRNA array of GSD osteoclasts identified the upregulation of miR-1246, miR-1 and miR-137, confirmed also by Real-Time analysis. KEGG pathway analysis revealed that the 3 miRNAs are involved in regulation of osteoclast formation and activity or in the angiomatous proliferation. Interestingly, miR-1246 was also upregulated in serum exosomes from patients (miR-1246/miR-26a-5p. Control:  $0.79 \pm 0.17$ ; GSD:  $2.13 \pm 0.60$ ;  $p = 0.03$ ). Mesenchymal Stem Cells isolated from a patient did not show defects of osteogenic differentiation, whereas GSD-osteoblasts had impaired activity as shown by reduced mineralization and by altered pathways of bone morphogenesis and ossification modulation, identified by transcriptomic analysis. Analysis of miRNA from patient osteoblasts revealed an increase of miR-204-5p regulating osteoblast function and differentiation. Our results highlighted the cellular and molecular alterations in GSD patients with the long-term aim to identify new potential therapeutic targets for this rare disease.

## THE ROLE OF ADAR2 IN OSTEOSARCOMA

Michela Rossi<sup>1</sup>, Viviana De Martino<sup>2</sup>, Giulia Battafarano<sup>1</sup>, Eda Mariani<sup>3</sup>, Valeriana Cesarini<sup>4</sup>, Salvatore Minisola<sup>2</sup>, Angela Gallo<sup>4</sup>, Andrea Del Fattore<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Bone Physiopathology Research Unit, Genetics and Rare Diseases Research Division, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome; <sup>2</sup>Department of Clinical, Internal, Anesthesiology and Cardiovascular Sciences, Sapienza University, Rome; <sup>3</sup>Research Laboratories, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome; <sup>4</sup>RNA Editing Laboratory, Oncohaematology Department, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome

Osteosarcoma is a highly malignant skeletal tumor primarily affecting the juvenile population. Recurrence and metastasis are devastating for patients. RNA editing was recently shown to be relevant for cancer and metabolic disorders' development. Our study aims to investigate the role of ADAR2 (Adenosine Deaminase Acting on RNA 2) editing enzyme in osteosarcoma. Low aggressive Saos2 and metastatic 143b cell lines were transfected with ADAR2 or empty vector and were tested for proliferation, migration and mineralization ability. Gene and protein expression was evaluated. Real-Time RT-PCR and Western Blot analysis evidenced that ADAR2 expression is lower in Saos2 and 143b cells compared to osteoblasts; interestingly, ADAR2 levels inversely correlated to the aggressiveness of tumor cells. To confirm the possible link between ADAR2 and osteosarcoma, microarray dataset was downloaded from the NCBI GEO database (GSE85537); after injection in tibia of immunocompromised mice, human osteosarcoma Well5 cells that metastasized to lung expressed lower level of ADAR2 compared to the same cells that remained into in the bone. The overexpression of ADAR2 in Saos-2 and 143b cells reduced the proliferation rate of tumor cells as confirmed by G1 arrest of cell cycle, decreased the migration ability in Saos-2 (wound repair  $\mu\text{m}$ , Empty:  $189.5 \pm 16.8$ , ADAR2:  $103.2 \pm 8.2$ .  $p=0.01$ ), increased the osteogenic differentiation of both cell lines, as also revealed by Real time RT-PCR expression analysis for RUNX2, OSTERIX and ALP. ADAR2 overexpression in Saos-2 increased ALP activity and induced cells to form mineralized matrix as shown by Alizarin Red (Arbitrary Unit, Empty:  $1.0 \pm 0.3$ , ADAR2:  $3.5 \pm 1.4$ .  $p=0.005$ ) and Von Kossa stainings (Arbitrary Unit, Empty:  $1.0 \pm 0.2$ , ADAR2:  $2.8 \pm 0.2$ .  $p=0.006$ ). To conclude, our results showed that ADAR2 acts as tumor suppressor in osteosarcoma cell lines and may represent a novel therapeutic target to treat osteosarcoma.

## MALE OSTEOPOROSIS, A STILL OVERLOOKED ISSUE: DOES DUAL X-RAY ABSORPTIOMETRY (DXA) AVAILABILITY CHANGE THERAPEUTIC MANAGEMENT OF FRAGILITY-FRACTURED PATIENTS IN REAL CLINICAL PRACTICE?

Antonino Russo<sup>1</sup>, Sara De Vincentis<sup>1</sup>, Erica Taliani<sup>2</sup>, Anna Ansaloni<sup>3</sup>, Daniela Domenici<sup>1</sup>, Vincenzo Rochira<sup>1</sup>, Bruno Madeo<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unit of Endocrinology, Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena; <sup>2</sup>Unit of Endocrinology, Department of Medical Specialties, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Ospedale Civile di Baggiovara, Modena; <sup>3</sup>Unit of Endocrinology, Department of Medical Specialties, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Ospedale Civile di Baggiovara, Modena

**Background.** Male osteoporosis is still an under-diagnosed and under-treated disease, even in presence of fragility-associated fractures. Cumulative evidence suggests to focus on fracture per se rather than the only bone loss, in order to evaluate the best approach to reduce future fracture risk. Purpose: To explore fracture risk profile and therapeutic management of male patients seeking endocrinological consultation for bone health evaluation at our tertiary academic medical center.

**Methods.** A retrospective, real-life, cross-sectional study was carried out, including male adult patients referring to our outpatient clinic from May 2007 to May 2020 for bone metabolism evaluation. Inclusion criteria were: age >50 years, patients with osteoporosis defined by T-score <2.5 at Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) according to World Health Organization (WHO) criteria, and patients with any documented fragility fracture without DXA.

**Results.** A total of 172 male patients were included and subdivided into two groups: Group 1 (n=118,  $63.3 \pm 8.9$  years) with osteoporosis diagnosed at DXA and Group 2 (n=54,  $77.5 \pm 8.9$  years) with a fragility fracture's report without DXA. Prevalence of secondary forms was similar between Group 1 and Group 2 (72.9% and 79.6%, respectively). Group 2 had a higher prevalence of either fracture risk factors ( $p<0.0001$ ) or ongoing therapies increasing fracture risk ( $p<0.0001$ ) compared to Group 1. 20 patients (17.0%) of Group 1 and 14 (25.9%) of Group 2 had never been treated with any anti-osteoporotic therapy, including calcium and vitamin D integration, before the endocrinological evaluation. No difference was found in percentage of patients headed to bone-active therapy between Group 1 and Group 2 ( $p=0.174$ ).

**Conclusions.** DXA availability doesn't change the endocrinologist's attitude to start bone-active therapy in presence of fragility-related fracture. The latter is highly associated to fracture risk factors and/or secondary causes of osteoporosis.

### DOES TRABECULAR BONE SCORE-ADJUSTED FRAX IDENTIFY SUBCLINICAL CAROTID ATHEROSCLEROSIS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN?

Rachele Santori, Cristiana Cipriani, Giada Della Grotta, Maurizio Angelozzi, Luciano Colangelo, Marco Occhiuto, Veronica Cecchetti, Mirella Cilli, Salvatore Minisola, Jessica Pepe

*Department of Clinical, Internal, Anesthesiology and Cardiovascular Sciences (SCIAC), "Sapienza" University of Rome*

**Objective.** Osteoporosis and atherosclerosis share the same risk factors. Aim of this study was to test if FRAX (which is an algorithm that identifies subjects at risk of fracture), both without or with bone mineral density (BMD) values also adjusted for trabecular bone score (TBS) is able to identify subclinical atherosclerosis, evaluated by carotid intima media thickness as compared to DXA values.

**Methods.** Ninety postmenopausal women underwent DXA measurement and carotid intima media thickness (cIMT) evaluation. We considered a threshold of cIMT values  $\geq 0.9$  mm for the diagnosis of subclinical atherosclerosis. For each patient, the FRAX algorithm for major osteoporotic fracture (M) and for hip fracture (H) without BMD was computed, together with FRAX with BMD and TBS-adjusted FRAX. Serum osteoprotegerin, sRANKL, and interleukin-6 were evaluated.

**Results.** There were no differences in anthropometric and cardiovascular risk factors between subjects with cIMT  $\geq 0.9$  mm (35% of subjects, group A) compared to those with cIMT  $< 0.9$  mm (group B). The prevalence of osteoporosis was higher in group A compared to group B (46% vs 24%,  $p=0.03$ ), as well as FRAX BMD and TBS-adjusted FRAX both for M and H. The best ROC curve to identify subclinical atherosclerosis was lumbar spine T-score (AUC 0.64;  $p=0.02$ , threshold of T-score  $-2.5SD$ , sensibility 50%, specificity of 76%). Similarly, another ROC curve that identifies subclinical atherosclerosis was TBS-adjusted FRAX H (AUC 0.64;  $p=0.01$ , with a threshold of TBS-adjusted FRAX H 3%, sensibility 50%, specificity of 72%). We found no differences in osteoprotegerin, sRANKL, and interleukin-6 levels between group A and B. Interleukin-6 positively correlated with FRAX M and H (all  $p<0.05$ ), FRAX BMD M ( $r=0.25$ ,  $p=0.002$ ), FRAX BMD H ( $r=0.23$ ,  $p=0.04$ ) and TBS-adj FRAX M ( $r=0.23$ ,  $p=0.04$ ).

**Conclusions.** Lumbar spine T-score and TBS-adjusted FRAX H similarly detected subclinical carotid atherosclerosis with higher specificity for lumbar spine T-score.

### EFFETTI DI DENOSUMAB SUL METABOLISMO OSSEO IN PAZIENTI AFFETTE DA TUMORE DELLA MAMMELLA

Laura Tafaro, Sofia Maria Simoni, Maria Chiara Sinacori, Elisa Caldarone, Rosalba Benvenuto

*Sapienza Università di Roma*

Il trattamento con farmaci inibitori dell'Aromatasi (IA) causa un blocco estrogenico periferico che favorisce l'instaurarsi della malattia osteoporotica. Per questo motivo, è indicata la somministrazione del farmaco Denosumab in prevenzione primaria alle donne affette da tumore della mammella in terapia con IA. Questo studio longitudinale retrospettivo real-life valuta l'andamento del metabolismo osseo e l'efficacia del Denosumab dopo 12 mesi confrontando pazienti in terapia con Inibitori dell'Aromatasi (INIB+) e pazienti affetti da osteoporosi postmenopausale (INIB-) seguiti presso l'ambulatorio di Geriatria per l'osteoporosi dell'Azienda Ospedaliera Sant'Andrea di Roma. Sono stati valutati a T0 e a 12 mesi (T1) dall'assunzione di Denosumab: età, malattie croniche, calcio, paratormone (PTH) e Vitamina D, T-Score femorale e lombare con MOC DEXA.

I risultati su 76 pazienti (38 INIB+ e 38 INIB-) tutte di sesso femminile, di età media di  $70,34 \pm 2,29$ , hanno mostrato che i due gruppi erano omogenei per età, numero di malattie croniche, valori di calcio e vitamina D mentre i valori di PTH a T1 aumentavano in entrambi i gruppi ma erano significativamente più elevati nelle pazienti INIB- ( $71,6$  pg/mL) rispetto alle pazienti INIB+ ( $51,5$  pg/mL) ( $p<0,05$ ). L'efficacia del Denosumab è stata rilevata in entrambi i gruppi in quanto i valori di T-Score mostravano un aumento statisticamente significativo a T1 ( $p<0,05$ ).

In conclusione, dopo 12 mesi, la terapia con Denosumab è risultata efficace nel migliorare la densità ossea indipendentemente dall'uso di IA. In letteratura è noto come in seguito all'assunzione di Denosumab possa manifestarsi un aumento dei valori ematici di PTH in risposta ad una ipocalcemia transitoria causata dal farmaco stesso. Ulteriori studi sono necessari per valutare le cause del minor aumento dei valori di PTH nelle pazienti che assumono IA come terapia adiuvante nel carcinoma mammario.

### OSTEOCALCIN MODULATES PARATHYROID FUNCTION BY ACTIVATING BOTH GPRC6A AND CALCIUM-SENSING RECEPTOR IN HUMAN PARATHYROID ADENOMAS

Chiara Verdelli<sup>1</sup>, Giulia Stefania Tavanti<sup>1</sup>, Riccardo Maggiore<sup>2</sup>, Gilberto Mari<sup>2</sup>, Veronica Sansoni<sup>3</sup>, Silvia Perego<sup>3</sup>, Leonardo Vicentini<sup>4</sup>, Paolo Dalino Ciaramella<sup>5</sup>, Giovanni Lombardi<sup>3</sup>, Sabrina Corbetta<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio di Endocrinologia Sperimentale, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano; <sup>2</sup>Endocrinochirurgia, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; <sup>3</sup>Laboratorio di Biochimica Sperimentale e Biologia Molecolare, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano; <sup>4</sup>Endocrinochirurgia, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano; <sup>5</sup>U.O. di Endocrinologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; <sup>6</sup>Servizio di Endocrinologia e Diabetologia, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, e Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi di Milano

Bone releases the matrix protein osteocalcin (OC), whose hormone function is increasingly evident. We tested the hypothesis that OC may participate with calcium and FGF23 in the bone-parathyroid cross-talk by modulating parathyroid function. In parathyroid adenomas (PAds)-derived cells (n=4), carboxylated OC (GlaOC; 60-80 ng/ml) incubation for 10 min, inhibited the basal phosphorylated ERK/total ERK ratio (pERK/ERK), while it increased the basal phosphorylated AKT/total AKT ratio (pAKT/AKT) and active  $\beta$ -catenin. Un-

dercarboxylated OC (GluOC) showed similar effects. Six hours-stimulation of human PAds-derived cells (n=5) with  $\gamma$ -carboxylated OC (GlaOC; 40-60 ng/ml) increased the expression levels of the PTH, CASR and CCND1 genes, as well as of WNT/ $\beta$ -catenin member AXIN2. Transient silencing of the calcium sensing receptor (CASR) in PAds-derived cells (n=3) impaired the effects of both GlaOC and GluOC stimulations, suggesting that the putative OC receptor GPRC6A may be involved in mediating the OC modulation of parathyroid function. GPRC6A transcripts and proteins were variably expressed in PAds (n=10) and immunohistochemistry showed specific GPRC6A cytoplasmic and membrane staining, both in normal and tumor parathyroid glands. We investigated whether OC activates CASR, using HEK293 cells transiently transfected with GPRC6A (GPRC6A-HEK293) and with CASR (CASR-HEK293). Treatment with GlaOC and GluOC, in presence of 1.5 mM extracellular calcium ( $[Ca^{2+}]_o$ ), induced significant increases of pERK/ERK, while active  $\beta$ -catenin was unaffected in GPRC6A-HEK293 cells. By contrast, GlaOC and GluOC inhibited the basal pERK/ERK levels and increased basal pAKT/AKT in CASR-HEK293 cells, resembling the effects detected in PAds-derived cells and suggesting that OC activates CASR in parathyroid cells. These new data add OC to the bone-parathyroid cross-talk and suggest that OC can modulate parathyroid function by activating both GPRC6A and CASR with opposite effects.

