Saluto del Presidente

L'appuntamento OrtoMed si rinnova ancora a Firenze per il VII Congresso Nazionale della Società. Anche quest'anno il programma è estremamente stimolante con sessioni di base, di ricerca medico-internistica e di chirurgia. L'epidemiologia ha anche un ampio spazio con letture che ci permetteranno di conoscere i più recenti dati sulla prevalenza delle fratture da fragilità.

Letture e Simposi sulle terapie di prevenzione delle fratture osteoporotiche includono tutti i più importanti presidi farmacologici oggi a disposizione del clinico.

Siamo fiduciosi che il programma sapientemente costruito per educare la audience riuscirà ad interessarvi.

La nostra bellissima città vi ospiterà nei momenti di libertà.

Con queste parole desidero augurarvi un fruttuoso momento scientifico ed anche le più serene Feste Natalizie.

Prof. Massimo Innocenti
Presidente
OrtoMed

CONSIGLIO DIRETTIVO

Presidente
Massimo Innocenti

Direttore Esecutivo
Maria Luisa Brandi

Segretario Generale
Laura Masi

Soci Onorari
Philippe Hernigou
Marco Italo Gusso
Dennis Black

Consiglieri
Pasquale Bianchi
Antonio Capone
Paolo Cherubino
Roberto Civinini
Annamaria Colao
Francesco Conti
Alberto Falchetti
Sandro Giannini
Giulio Guido
Giovanni Iolascon
Salvatore Masala
Ranuccio Nuti
Sergio Ortolani
Vittorio Patella
Giovan Battista Rini
Umberto Tarantino
Paolo Tonelli
Paolo Tranquilli Leali

Con il Patrocinio di

O.T.O.D.I.
ORTOPEDICI e TRAUMATOLOGI
OSPEDALIERI D'ITALIA

COMUNE DI FIRENZE

PROVINCIA DI FIRENZE

Consiglio Nazionale delle Ricerche

sie
Società Italiana Endocrinologia

F.I.R.M.O.

SIOMMMS

International Osteoporosis Foundation

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

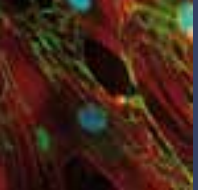
SIOT

O.N.Da
Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna

SIR
Società Italiana di Reumatologia

ORDINE DEI MEDICI-CHIRURGHI
E DEGLI ODONTOIATRI DELLA
PROVINCIA DI FIRENZE

STUDIORUM FLORENTINA UNIVERSITAS



RELATORI E MODERATORI

Francesco Saverio Ambesi-Impiombato (Udine)
Gabriella Bernini (Firenze)
Pasquale Bianchi (Napoli)
Dennis Black (USA)
Giovanni Boni (Foligno, PG)
Vanna Bottai (Pisa)
Maria Luisa Brandi (Firenze)
Giorgio Maria Calori (Milano)
Antonio Capone (Cagliari)
Adelfio Elio Cardinale (Roma)
Christian Carulli (Firenze)
Enrico Castellacci (Lucca)
Anna Maria Celesti (Firenze)
Monica Celi (Roma)
Eugenio Chiarello (Bologna)
Luisella Cianferotti (Firenze)
Stefania Ciolli (Firenze)
Federica Cioppi (Firenze)
Roberto Civinini (Firenze)
Annamaria Colao (Napoli)
Giuseppe Colì (Lecce)
Francesco Conti (Roma)
Vittorio Cotronei (Roma)
Mauro Di Bari (Firenze)
Marco D'Imporzano (Milano)
Alberto Falchetti (Firenze)
Dieter Felsenberg (Germany)
Fino Fini (Firenze)
Carlo Foresta (Padova)
Bruno Frediani (Siena)
Maria Fusaro (Padova)
Luigi Gatta (Bracciano, RM)
Pierangelo Geppetti (Firenze)
Sandro Giannini (Bologna)
Peter Giannoudis (United Kingdom)
Stefano Gonnelli (Siena)
Giuseppe Guglielmi (Foggia)
Giulio Guido (Pisa)
Marco Italo Gusso (Firenze)
Philippe Hernigou (France)
Toni Ibrahim (Meldola, FC)
Massimo Innocenti (Firenze)
Giovanni Iolascon (Napoli)
Giovanni Carlo Isaia (Torino)
Csilla Krausz (Firenze)
Umile Giuseppe Longo (Roma)
Claudio Marcocci (Pisa)
David Marsh (United Kingdom)
Francesco Saverio Martelli (Firenze)
Salvatore Masala (Roma)
Laura Masi (Firenze)
Fabrizio Matassi (Firenze)
Giampiero Mazzaglia (Firenze)
Teresita Mazzei (Firenze)
Alberto Migliore (Roma)
Giovanni Minisola (Roma)
Nicola Napoli (Roma)
Lorenzo Nistri (Firenze)
Ranuccio Nuti (Siena)
Sergio Ortolani (Milano)
Simone Parri (Firenze)
Pietro Pasquetti (Firenze)
Vittorio Patella (Bari)
Prisco Piscitelli (Firenze)
Daniela Riccardi (United Kingdom)
Giovan Battista Rini (Palermo)
Carla Rizzuti (Firenze)
Alessandro Rubinacci (Milano)
Gabriele Scaravilli (Napoli)
Anna Spada (Milano)
Delia Sprini (Palermo)
Annalisa Tanini (Firenze)
Umberto Tarantino (Roma)
Paolo Tonelli (Firenze)
Paolo Tranquilli Leali (Sassari)
Andrea Ungar (Firenze)
Angelo Vacca (Bari)

GIOVEDÌ, 13 DICEMBRE 2012

13.30 Cerimonia di Apertura

I SIMPOSIO
I Database Istituzionali nella Ricerca sulle Fratture
Moderatori: Maria Luisa Brandi e Massimo Innocenti

14.00 Il Database Farmaceutico della Regione Toscana *(p. 23)*
Carla Rizzuti

14.15 Il Progetto T.A.R.Ge.T. *(p. 24)*
Prisco Piscitelli

14.30 I Risultati dell'Analisi sul Database Farmaceutico della Regione Toscana *(p. 25)*
Simone Parri

14.45 Discussione

II SIMPOSIO
La Riparazione Ossea: Biologia e Farmacologia
Moderatori: Philippe Hernigou, Lorenzo Nistri e Paolo Tranquilli Leali

14.50 Definizione dei Ritardi Consolidativi e delle Pseudoartrosi; l'Innovativo Ruolo delle Biotecnologie *(p. 26)*
Giorgio Maria Calori

15.05 Fracture Healing: Physiology *(p. 27)*
David Marsh

15.20 The Genetic Profile of Bone Repair *(p. 28)*
Peter Giannoudis

15.35 Biotecnologie nelle Protesi d'Anca Fallite *(p. 29)*
Marco D'Imporzano

15.50 La Medicina Riparativa nei Difetti Ossei *(p. 30)*
Christian Carulli

16.05 Farmacologia Sistemica della Riparazione Ossea *(p. 31)*
Umberto Tarantino

16.20 Discussione

III SIMPOSIO
Il Recettore del Calcio: Fisiologia e Farmacologia
Moderatori: Vanna Bottai e Annalisa Tanini

16.25 Physiology of the Calcium Sensing Receptor *(p. 32)*
Daniela Riccardi

16.40 Il Recettore del Calcio nelle Cellule Ossee *(p. 33)*
Maria Luisa Brandi

16.55 Farmacologia del Calcium Sensing Receptor (CASR) *(p. 34)*
Anna Spada

17.10 Discussione

IV SIMPOSIO
Cancro e Osso
Moderatori: Gabriella Bernini e Teresita Mazzei

17.15 Le Metastasi Ossee *(p. 35)*
Toni Ibrahim

17.30 La Malattia Osteoarticolare da Farmaci Antiormonali *(p. 36)*
Laura Masi

17.45 La Chemioterapia e Farmaci Biologici: Effetti sul Metabolismo Osseo *(p. 37)*
Stefania Ciolli

18.00 Discussione

V SIMPOSIO
Microgravità e Osso
Moderatori: Pasquale Bianchi, Maria Luisa Brandi e Eugenio Chiarello

18.15 Le Iniziative di ESA *(p. 38)*
Vittorio Cotronei

18.30 La Biologia della Microgravità *(p. 39)*
Francesco Saverio Ambesi-Impiombato

18.45 The Bed Rest as a Model for Studies on Microgravity *(p. 40)*
Dieter Felsenberg

19.00 Discussione

LETTURA
Moderatore: Giovanni Carlo Isaia

19.15 Il Progetto “Fracture Unit” di OrtoMed *(p. 41)*
Francesco Conti

19.45 **SALUTO ISTITUZIONALE E CONFERIMENTO DELLA MEDAGLIA ORTOMED**
Introduce: Marco Italo Gusso
Adelfio Elio Cardinale

20.00 Welcome Cocktail

08.30 **PRESENTAZIONI ORALI**

Moderatori: Federica Cioppi e Nicola Napoli

C.O.D.E. STUDY: Connections Between Outcome of Osteoporotic Fractures, Depression, Delirium & Dementia in the Elderly; Risultati Preliminari *(p. 79)*
L. Bonamassa, P. Piscitelli, A. Metozzi, G. Brandi, E. Benvenuti, G.L. Di Tanna, A. Fasano, D. Black, M.L. Brandi

Valutazione del Ruolo Predittivo di Metastasi Ossea di Marcatori Tissutali da Carcinoma della Mammella *(p. 80)*
L. Mercatali, C. Liverani, M. Zanoni, E. Scarpi, E. Carretta, M. Ricci, S. Nicoletti, N. Riva, S. Calpona, W. Zoli, D. Amadori, T. Ibrahim

Il Grasso Addominale Influenza Negativamente Vitamina D, Osteocalcina, la Resistenza Insulinica e la Densità Minerale Ossea in Donne Obese *(p. 81)*
R. Fornari, E. A. Greco, D. Francomano, A. Aversa, C. Marocco, V. Papa, F. Wannenes, C. Lubrano, M. Latini, L. Di Luigi, L. M. Donini, A. Lenzi, S. Migliaccio

Caratteristiche Cliniche dell'Osteonecrosi dei Mascellari da Bisfosfonati in 33 Pazienti Affetti da Osteoporosi *(p. 82)*
O. Di Fede, G. Campisi, D. Sprini, G.B. Rini

EVERFRACT Study Group: New Qualitative Score to Evaluate Spinal Deformity *(p. 83)*
M. Fusaro, G. Tripepi, M. L. Brandi, S. Giannini, G. Guglielmi, D. Miozzo, L. D'Avino, R. Cristofaro, M. Gallieni

La sarcopenia in pazienti con fratture da fragilità *(p. 84)*
M.T. Giamattei, A. Moretti, M.T. Prudentino, K. Sardaro, F. Gimigliano, G. Iolascon, R. Gimigliano

Impatto Funzionale ed Osteometabolico dell'Ipogonadismo Maschile Trattato con Terapia Sostitutiva con Testosterone (Testosterone Replacement Therapy-TRT) *(p. 85)*
L. Frizzi, A. Pagano, D. Visconti ,G. Palumbo, I. Riccio, F. Gimigliano, G. Iolascon

FIFA 11+ per la Prevenzione degli Infortuni nel Basket: uno Studio Controllato Randomizzato a Cluster *(p. 87)*
U.G. Longo, M. Loppini, A. Berton, A. Marinozzi, N. Maffulli, V. Denaro

Validazione Clinica Preliminare di una Nuova Metodica Ultrasonica per la Densitometria Ossea della Colonna Vertebrale *(p. 88)*
F. Conversano, E. Casciaro, G. Soloperto, A. Greco, S. Frisenda, F. Calcagnile, L. Quarta, A. Grimaldi, E. Quarta, M. Muratore, S. Casciaro

VI SIMPOSIO
Endocrinologia e Metabolismo Osseo
Moderatori: Luisella Cianferotti e Laura Masi

09.30 Obesità e Rischio di Frattura *(p. 42)*
Stefano Gonnelli

09.45 Il Muscolo come Organo Endocrino *(p. 43)*
Mauro Di Bari

10.00 Cross-talk tra Osso e Testicolo *(p. 44)*
Csilla Krausz

10.15 Complicanze Ossee nell'Ipoparatiroidismo *(p. 45)*
Claudio Marcocci

10.30 Le Meraviglie della Vitamina D *(p. 46)*
Annamaria Colao

10.45 Discussione

LETTURA
Moderatore: Giovan Battista Rini

10.50 Il Contributo dell'Osso Corticale e Trabecolare alla Resistenza Scheletrica: Nuove Evidenze Cliniche con Denosumab *(p. 47)*
Giovanni Iolascon

VII SIMPOSIO
Nuovi Orizzonti nella Riduzione del Rischio di Frattura: La Neoformazione Ossea
Moderatori: Giulio Guido e Ranuccio Nuti

11.20 Qualità e Resistenza Ossea: I Vantaggi dell'Approccio Osteoformativo *(p. 48)*
Giovanni Iolascon

11.40 Terapia Osteoformativa: EBM nella Prevenzione della Cascata Fratturativa *(p. 49)*
Bruno Frediani

12.00 Protocolli di Utilizzo del Ranelato di Stronzio in Ortopedia *(p. 50)*
Umberto Tarantino

12.20 Discussione

12.30 **FOCUS SUI PROGETTI DELLE COMMISSIONI ORTOMED**
Moderatore: Antonio Capone

13.00 ***SESSIONE POSTER e Colazione di Lavoro***

LETTURA
Moderatore: Maria Luisa Brandi

14.00 Continuing Bisphosphonates Treatment for Osteoporosis
For Whom and For How Long? *(p. 51)*
Dennis Black

LETTURA
Moderatore: Giovan Battista Rini

14.30 Bisfosfonati e Angiogenesi nei Tumori *(p. 52)*
Angelo Vacca

VIII SIMPOSIO
Osteoartrosi: Definizione, Epidemiologia e Terapia
Moderatori: Monica Celi, Marco D'Imporzano e Giovanni Minisola

15.00 Epidemiologia dell'Osteoartrosi *(p. 53)*
Giovanni Minisola

15.15 La Definizione di "Early Osteoarthritis" *(p. 54)*
Alberto Migliore

15.30 Terapia Chirurgica: Quando? *(p. 55)*
Massimo Innocenti

15.45 L'Uso dei Fattori di Crescita nel Trattamento della Artrosi Precoce *(p. 56)*
Roberto Civinini

16.00 Terapia Farmacologica: Oggi e Domani *(p. 57)*
Bruno Frediani

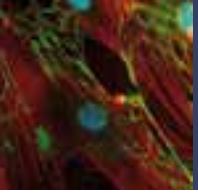
16.15 Discussione

LETTURA
Moderatore: Pierangelo Geppetti

16.20 La Terapia del Dolore Osseo Cronico *(p. 58)*
Paolo Tranquilli Leali

LETTURA
Moderatore: Umberto Tarantino

16.50 Appropriatezza Terapeutica: Il Confine fra Farmaci Osteoinduttori e Antiriassorbitivi *(p. 59)*
Ranuccio Nuti



VENERDÌ, 14 DICEMBRE 2012

IX SIMPOSIO
Gli Effetti Collaterali dei Farmaci Antifratturativi
Moderatori: Sergio Ortolani, Delia Sprini e Paolo Tonelli

17.20 Osteonecrosi delle Ossa Mascellari: I Risultati di uno Studio di Farmacovigilanza *(p. 60)*
Giampiero Mazzaglia

17.35 Le Fratture Atipiche del Femore *(p. 61)*
Sandro Giannini

17.50 Le Complicanze Cardiovascolari *(p. 62)*
Ranuccio Nuti

18.05 Discussione

LETTURA
Moderatore: Maria Luisa Brandi

18.10 Il Clodronato: Ieri, Oggi e Domani *(p. 63)*
Bruno Frediani

LETTURA
Moderatore: Anna Maria Celesti

18.40 L'Andrologo nelle Malattie del Metabolismo Osseo *(p. 64)*
Carlo Foresta

LETTURA
Moderatore: Giulio Guido

19.10 I Nuovi Metalli Porosi *(p. 65)*
Massimo Innocenti e Fabrizio Matassi

19.40 ASSEMBLEA DEI SOCI ORTOMED

09.00 **PRESENTAZIONI ORALI**
Moderatori: Luisella Cianferotti e Maria Fusaro

Alcalinizzazione della Matrice Extra-Cellulare nella Prevenzione e Cura delle Patologie dell'Osso *(p. 89)*
E. Bartolozzi

Il Timing Chirurgico nelle Fratture da Fragilità del Femore Prossimale *(p. 90)*
C. Martini, M. Giorgini, F. Matassi, R. Civinini, M. Innocenti

Nuovi Processi di Bio-Ceramizzazione Applicati alla Struttura Gerarchica Vegetale per la Rigenerazione Ossea: Modello Sperimentale su Pecore *(p. 91)*
E. Kon, G. Filardo, A. Di Martino, S. Patella, B. Di Matteo, F. Perdisa, L. Merli, M. Marcacci

Progetto Pilota "OrtoGeriatria" in Umbria *(p. 92)*
R. Serra, V. Prenni, M. Baroni, R. Gugliotta, S. Leonardi, C. Loiacono, E. Zengarini, L. Gaggi, S. Ercolani, G. Rinonapoli, A. Caraffa, P. Mecocci, C. Ruggiero

L'Osteoartrosi in Italia: un'Epidemia Misconosciuta? *(p. 93)*
P. Piscitelli, G. Mazzaglia, C. Cricelli, A. Migliore, M. L. Brandi

Studio Trasversale e Longitudinale sulla Massa Ossea di un Ampio Gruppo di Soggetti Affetti da Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) e Lupus Eritematoso Sistemico ad Insorgenza Giovanile (LESG) Mediante pQCT *(p. 94)*
F. Falcini, S. Stagi, L. Cavalli, G. Carnesecchi, F. Bertini, L. Masi, M. Matucci Cerinic, M.L. Brandi

Il Neridronato si Conferma una Terapia Sicura ed Efficace dell'Algodistrofia Post-Traumatica dell'Arto Superiore o Inferiore *(p. 95)*
K.H. Hassan, E. J. Parra Prada, R. Cosso, A. Falchetti

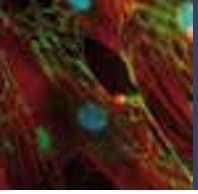
X SIMPOSIO
Le Vitamine D
Moderatori: Alberto Falchetti, Vittorio Patella e Gabriele Scaravilli

10.00 Risultati di una Indagine di Aderenza *(p. 66)*
Francesco Conti

10.15 Il Calcifediolo: Indicazioni e Posologia *(p. 67)*
Alessandro Rubinacci

10.30 La Vitamina D in Odontoiatria *(p. 68)*
Francesco Saverio Martelli

10.45 Discussione



SABATO, 15 DICEMBRE 2012

LETTURA
Moderatore: Salvatore Masala

10.50 La Diagnosi Precoce delle Fratture Vertebrali *(p. 69)*
Giuseppe Guglielmi

LETTURA
Moderatore: Laura Masi

11.20 Prevenire l'Osteoporosi Giocando d'Anticipo *(p. 70)*
Giuseppe Colì

LETTURA
Moderatore: Giovanni Iolascon

11.50 La Prevenzione delle Cadute *(p. 71)*
Andrea Ungar

XI SIMPOSIO
Lo Sport e i Traumi Osteoarticolari
Moderatori: Enrico Castellacci e Fino Fini

12.20 I Traumi del Calciatore *(p. 72)*
Umile Giuseppe Longo

12.35 Il Ciclismo: Sport per la Salute e Causa di Trauma *(p. 73)*
Giovanni Boni

12.50 Il Medico di Medicina Generale come Specialista dello Sport *(p. 74)*
Luigi Gatta

13.05 Analisi Biomeccanica e Riabilitazione dello Sportivo *(p. 75)*
Pietro Pasquetti

13.20 Discussione

13.25 Questionario di valutazione ECM

13.40 Chiusura del Congresso

SESSIONE POSTER

P 1 **LE FRATTURE DI FEMORE NELLE REGIONI ITALIANE** *(p. 99)*
P. Piscitelli, S. Parri, M. L. Brandi

P 2 **INCIDENZA DELLE FRATTURE DI FEMORE IN TOSCANA TRA IL 2006 E IL 2010: ANALISI DEL DATABASE DELLA REGIONE TOSCANA NELL'AMBITO DEL PROGETTO TARGET** *(p. 100)*
P. Piscitelli, S. Parri, M. L. Brandi

P 3 **DIECI ANNI DI FRATTURE FEMORALI DEGLI ANZIANI IN ITALIA: DALL'ANALISI DELLE SCHEDE DI DIMISSIONE OSPEDALIERA DAL 2000 AL 2009 PER LA PRIMA VOLTA UN PRIMO SEGNALE DI RIDUZIONE DELLE FRATTURE** *(p. 101)*
P. Piscitelli, M. Feola, C. Rao, M. Celi, E. Piccirilli, E. Gasbarra, S. Parri, M. Innocenti, M. L. Brandi, U. Tarantino

P 4 **PREVALENZA DELL'OSTEOPOROSI E DEI PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO NELLA POPOLAZIONE ITALIANA: RISULTATI DEL BONETOUR 2012** *(p. 102)*
C. Fossi, F. Giusti, A. Metozzi, L. Cavalli, A. Guazzini, P. Piscitelli, S. Parri, M. L. Brandi

P 5 **RUOLO DELLA DENSITOMETRIA ASSIALE A RAGGI X (DEXA) NELLA VALUTAZIONE DELLA DENSITA' MINERALE OSSEA PERIPROTESICA DOPO POSIZIONAMENTO DI PROTESI TOTALE D'ANCA NON CEMENTATA** *(p. 103)*
G. Argento, L. Cristiano, A. Bartoloni, R. Persechino, S. Frontini, F. Caporilli Razza, C. Cantone, F. Conti

P 6 **VALUTAZIONE CON TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA QUANTITATIVA (QCT) IN PAZIENTI CON DISCREPANZA TRA VALORI DXA FEMORALI E LOMBARI** *(p. 104)*
G. Caracchini

P 7 **NUOVA METODICA ULTRASONICA PER LA DENSITOMETRIA OSSEA SUI PRINCIPALI SITI DI RIFERIMENTO PER LA DIAGNOSI DELL'OSTEOPOROSI** *(p. 105)*
S. Casciaro, F. Conversano, R. Franchini, A. Greco, E. Casciaro, D. Costanza, L. Quarta, A. Grimaldi, E. Quarta, M. Muratore

P 8 **VALIDAZIONE CLINICA PRELIMINARE DI UNA NUOVA METODICA ULTRASONICA PER LA DENSITOMETRIA OSSEA DEL COLLO DEL FEMORE** *(p. 106)*
S. Casciaro, F. Conversano, E. Casciaro, A. Greco, R. Franchini, L. Raho, L. Quarta, F. Calcagnile, E. Quarta, M. Muratore

P 9 **POSSIBILE RUOLO DELLA DENSITOMETRIA DELLA MANO NELLA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE** *(p. 107)*
I. Bertoldi, B. Frediani, S. Pierguidi, V. Picerno, A. Adinolfi, G. Filippou, M. Galeazzi

P 10 **IL FRAX PER LA STIMA DEL RISCHIO DI FRATTURA: CONSIDERAZIONI PER LA PRATICA CLINICA** *(p. 108)*
P. D'Ippolito, V. Santoro, B. Lombardi

P 11 **AFFIDABILITÀ DEL FRAX NELL'IDENTIFICARE SOGGETTI AD ALTO RISCHIO DI FRATTURA DA FRAGILITÀ: UNO STUDIO DI POPOLAZIONE SU 1300 DONNE DI ETÀ SUPERIORE AI 40 ANNI. PRIME ANALISI DAL REGISTRO OSTEOPOROSI IONICO SALENTINO (ROIS)** *(p. 109)*
C. Neglia , A. Argentiero, G. Chitano, N. Agnello, G. Quarta, M. Benvenuto, V. Caiaffa, A. Distante, P. Piscitelli

P 12 **DIABETE ED OBESITÀ COME FATTORI DI RISCHIO INDIPENDENTE PER OSTEOPOROSI NELLE DONNE IN POST-MENOPAUSA: UNO STUDIO DI POPOLAZIONE SU 9000 PERSONE. PRIMI RISULTATI DEL PROGETTO P.R.O.F (PREVENZIONE OSTEOPOROSI E FRATTURE)** *(p. 110)*
C. Neglia , A. Argentiero, G. Chitano, N. Agnello, G. Quarta, M. Benvenuto, V. Caiaffa, A. Distante, P. Piscitelli

P 13 **LA COMORBIDITÀ NEI PAZIENTI CON FRATTURE DA FRAGILITÀ: STUDIO SU UNA COORTE DI PAZIENTI IN REGIONE CAMPANIA** *(p. 111)*
A. Moretti, F. Luciano, L. Nocerino, G. Italiano, V. M. Latte, F. Gimigliano, S. Gatto, G. Iolascon

P 14 **VALUTAZIONE DI RANK, RANKL, OPG NEL SANGUE PERIFERICO DI PAZIENTI CON TUMORI SOLIDI E METASTASI OSSEE IN TRATTAMENTO CON ACIDO ZOLEDRONICO** *(p. 113)*
L. Mercatali, M. Ricci, E. Scarpi , F. Fabbri, C. Liverani, P. Serra, R. Ricci, S. Nicoletti, M. Zanoni, N. Riva, S. Calpona, W. Zoli, D. Amadori, T. Ibrahim

P 15 **TRATTAMENTO RIABILITATIVO INTENSIVO E VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI FRATTURE DA FRAGILITÀ NELLA MALATTIA DI PARKINSON** *(p. 114)*
M.C. Caffetti

P 16 **ANALISI DEL METABOLISMO OSSEO IN BAMBINI NATI DA MADRI CON MALATTIE AUTOIMMUNI TRATTATE DURANTE LA GRAVIDANZA CON EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE E/O PREDNISONE** *(p. 115)*
I. Pagnini, G. Simonini, L. Cavalli, G. la Marca, S. Sollai, A. Iuliano, M. L. Brandi, F. Bellisai, M. Galeazzi, L. Cantarini, R. Cimaz

P 17 **EFFETTI DEL TOCILIZUMAB SULLA DENSITÀ E SUL METABOLISMO DELL'OSSO IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN FASE ATTIVA** *(p. 116)*
I. Bertoldi, B. Frediani, S. Pierguidi, V. Picerno, A. Adinolfi, G. Filippou, M. Galeazzi

P 18 **VALUTAZIONE CLINICO-METABOLICA IN UNA POPOLAZIONE DI SOGGETTI DA TRATTARE MEDIANTE PROTESI DI RIVESTIMENTO SCAPOLO-OMERALE NELL'ARTROSI CONCENTRICA** *(p. 117)*
P. Bungaro, R. Cosso, A. Falchetti

P 19 **PROTESI D'ANCA NEI FALLIMENTI DELLE OSTEOSINTESI DELLE FRATTURE DI FEMORE PROSSIMALE** *(p. 118)*
C. Ratti, M. Marano, E. Paiusco, L. Murena, P. Cherubino

P 20 **PSEUDOARTROSI ATROFICA DI FRATTURA PERIPROTESICA DI FEMORE TRATTATA CON SUCCESSO CON TERIPARATIDE: CASE REPORT** *(p. 119)*
V. Bottai, S. Giannotti, G. De Paola, G. Dell'Osso, E. Pini, G. Guido

P 21 **PRETERMINE E DI RAZZA NERA: UN CASO CLINICO DI GRAVE DEFICIENZA DI VITAMINA D** *(p. 120)*
T. Slabadzianiuk, P. Scalini, S. Catarzi, F. Ricci, I. Pela

P 22 **OSTEOPOROSI SEVERA, TRAPIANTO EPATICO, QUALITÀ DI VITA E TERIPARATIDE** *(p. 121)*
G. Italiano, F. Conti, M.L. Brandi

P 23 **CALCOLOSI RENALE RECIDIVANTE: UNA NUOVA MUTAZIONE DEL GENE CODIFICANTE IL RECETTORE DEL CALCIO (CASR)** *(p. 122)*
E. Colli, L. Masi, G. Leoncini, F. Cioppi, S. Ottanelli, F. Giusti, G. Marcucci, C. Fossi, A. Tanini, M. L. Brandi

P 24 **FREQUENZA DI DISTRIBUZIONE DEI POLIMORFISMI GENETICI DEL RECETTORE DELLA VITAMINA D E POSSIBILI ASSOCIAZIONI CON L'OSTEOPOROSI E LE SUE COMPLICANZE FRATTURATIVE** *(p. 123)*
L. Masi, S. Ciuffi, F. Marini, S. Parri, A.Guazzini, P. Piscitelli, M. L. Brandi

P 25 **ASSOCIAZIONE TRA IL POLIMORFISMO SP1 DEL GENE COL1A1 ED OSTEOPOROSI IN UNA POPOLAZIONE ITALIANA** *(p. 124)*
F. Marini, S. Parri, L. Masi, S. Ciuffi, A. Guazzini, S. Fabbri, E. Luzi, D. Strigoli, M. L. Brandi

P 26 **FRATTURE DEL RADIO DISTALE NELL'ANZIANO E SINDROME DA FRAGILITÀ. EVOLUZIONE DEL TRATTAMENTO** *(p. 125)*
L. Preziuso, G. Caruso, A. Aquino, A. Vitali, L. Martini

P 27 **EPIDEMIOLOGIA DEGLI INFORTUNI NEL BASKET. ESPERIENZA DI UNA STAGIONE IN UNA SOCIETÀ DI DNA** *(p. 126)*
C. Cervelli

P 28 **SINOSTOSI ASTRAGALO-CALCANEARE:CASE REPORT** *(p. 127)*
A. Zara, R. D'anna, E. Di Camillo, R. Rossi, G. Scaravilli, G. Viafora, P. Bianchi

P 29 **TUMORE A CELLULE GIGANTI DELLE GUAINE TENDINEE DELLA MANO: CASE REPORT** *(p. 128)*
G. Scaravilli, R. Rossi, I. Scaravilli, P. Bianchi

P 30 **RICOSTRUZIONE DELLA DISTRIBUZIONE SPAZIALE DELL'ANESTETICO DURANTE ANESTESIA LOCO REGIONALE** *(p. 129)*
R. Deodati, R. Giabbiani, L. Bocchi, A. Di Filippo, M.C. Campolo

P 31 **LA PREVENZIONE DEL CUT OUT/OFF NELLE FRATTURE LATERALI DI FEMORE MEDIANTE L'IMPIEGO DEL SOSTITUTO OSSEO GRAFTYS** *(p. 130)*
M. D'Arienzo, N. Galvano, A. Parlato, M. Ferruzza, A. D'Arienzo

P 32 **OSTEOPOROSI E FRATTURA DEL FEMORE IN GRAVIDANZA** *(p. 131)*
S. Ottanelli, G. Marcucci, C. Fossi, L. Cavalli, M. L. Brandi

P 33 **RUOLO DELLE INFILTRAZIONI INTRARTICOLARI NELLA GONARTROSI PRIMARIA CON L-PRP** *(p. 132)*
A. Orioli, A. Pinna, G. Mangone

P 34 **UN NUOVO POLIMORFISMO DEL GENE FGF23: POSSIBILE RUOLO NELLA PATOGENESI DELLO SVILUPPO DI CALCIFICAZIONI EXTRASCHELETRICHE?** *(p. 133)*
L. Masi, F. Franceschelli, G. Leoncini, A. Gozzini, S. Fabbri, F. Giusti, G. Marcucci, L. Cavalli, C. Casentini, M. L. Brandi

P 35 **PERCORSO MULTIDISCIPLINARE DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DELL'OSTEOGENESI IMPERFECTA** *(p. 134)*
G. Marcucci, L. Masi, M. L. Brandi

P 36 **PREADIPOCITI DI UN PAZIENTE AFFETTO DA IPOFOSFATEMIA X-LINKED COME MODELLO IN VITRO PER LO STUDIO DELLA MINERALIZZAZIONE OSSEA** *(p. 135)*
V. Nardone, L. Masi, C. Fossi, C. Romagnoli, S.Fabbri, R. Zonefrati, G. Galli, A. Carossino, A. Tanini, M.L. Brandi

P 37 **OSTEOINDUZIONE IN VITRO DI PREADIPOCITI DA PAZIENTE AFFETTO DA RACHITISMO IPOFOSFATEMICO X-LINKED CON MUTAZIONE DEL GENE PHEX: EFFETTO SULL'ATTIVITA' ENZIMATICA DELLA FOSFATASI ALCALINA** *(p. 136)*
C. Romagnoli, L. Masi, V. Nardone, C. Fossi, G. Palmini, S. Fabbri, R. Zonefrati, G. Galli, A. Tanini, M.L. Brandi

P 38 **UTILIZZO DI MIDOLLO OSSEO AUTOLOGO ARRICCHITO DI CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI IN CAMPO ORTOPEDICO: VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA IN TERMINI DI RESA CELLULARE E RISULTATI CLINICI** *(p. 137)*
S. Ciuffi, C. Carulli, S. Fabbri, R. Zonefrati, G. Galli, R. Civinini, E. Luzi, F. Marini, M. Innocenti, M.L. Brandi

P 39 **COLTURE CELLULARI DI PREADIPOCITI PER STUDIARE IL RUOLO DI PHEX NEL PROCESSO DI MINERALIZZAZIONE DELLA MATRICE EXTRACELLULARE** *(p. 139)*
A. Gozzini, L. Masi, S. Sorace, I. Tognarini, G. Galli, S. Ciuffi, F. Franceschelli, A. Tanini, F. Torricelli, M. L. Brandi

P 40 **INCIDENZA DELLE RIFRATTURE GERIATRICHE DI FEMORE IN TOSCANA DAL 2006 AL 2011: RISULTATI DELLE ANALISI PER LA FASE RETROSPETTIVA DEL PROGETTO TARGET DELLA REGIONE TOSCANA** *(p. 140)*
P. Piscitelli, S. Parri, M. L. Brandi

P 41 **TEMPI E MODALITÀ DI ACCESSO AL PRONTO SOCCORSO PER PAZIENTI CON UNA FRATTURA DA FRAGILITÀ: DIFFERENZE TRA NORD CENTRO E SUD ITALIA** *(p. 141)*
P. Gravina, C. Palladino, S. Miranda, R. E. Di Rauso, R. Gimigliano, G. Iolascon

P 42 **PROGETTO "FRACTURE UNIT": RISULTATI PRELIMINARI DELL'A.O. S.MARIA DELLA MISERCORDIA DI PERUGIA** *(p. 142)*
E. Zampi, N. Ciprietti, M. Baroni, E. Zengarini, A. Elmo, E. Spagnolo, G. Rinonapoli, C. Ruggiero

P 43 **IPERSENSIBILITÀ AI METALLI: CONFRONTO FRA PATCH TEST E TEST DI TRANSFORMAZIONE LINFOCITARIA** *(p. 143)*
A.M. Carossino, R. Carossino, S. Ciuffi, G.D. Zappoli Thyrion, M. Innocenti, C. Carulli, V. Nardone, R. Zonefrati, G. Galli, M. L. Brandi

P 44 **L'ATTIVITÀ DI CONSULENZA ORTOGERIATRICA CONTINUATIVA NELL'AZIENDA USL 4 DI PRATO: PRIMI RISULTATI** *(p. 144)*
Antonio V. Mitidieri Costanza; Stefano U. Magnolfi

P 45 **FRACTURE UNIT: L'ESPERIENZA DI BELLUNO** *(p. 145)*
R. Occhipinti

P 46 **FRATTURE FEMORALI, TRATTAMENTI ANTIFRATTURATIVI E MORTALITÀ NEGLI ANZIANI DI ETÀ COMPRESA TRA 65 E 85 ANNI RESIDENTI IN TOSCANA: RISULTATI DELLE ANALISI PER LA FASE RETROSPETTIVA DEL PROGETTO TARGET DELLA REGIONE TOSCANA** *(p. 146)*
S. Parri, P. Piscitelli, M. L. Brandi

P 47 **INDICATORI DI COMPLIANCE ALLE TERAPIE ANTIFRATTURATIVE IN TOSCANA NEL 2009 E 2010: UNO STUDIO SU DATABASE AMMINISTRATIVI REGIONALI PER IL PROGETTO TARGET DELLA REGIONE TOSCANA** *(p. 147)*
P. Piscitelli, S. Parri, M. L. Brandi

P 48 **COMPLIANCE ALLE TERAPIE ANTIFRATTURATIVE NEI FRATTURATI DI FEMORE IN TOSCANA: RISULTATI DI UN'ANALISI SU DATABASE AMMINISTRATIVI REGIONALI DAL 2007 AL 2010 PER IL PROGETTO TARGET** *(p. 148)*
P. Piscitelli, S. Parri, M. L. Brandi

P 49 **LIVELLO DI ATTIVITÀ FISICA ED ESPOSIZIONE SOLARE NEI PAZIENTI CON FRATTURE DA FRAGILITÀ** *(p. 149)*
F. Luciano, A. Moretti, A. Vitale, F. Tripodi, N. De Gennaro, M. Califano, S. Gatto, G. Iolascon

P 50 **PERSISTENZA ALLA TERAPIA ANTI-OSTEOPOROTICA IN REGIONE CAMPANIA** *(p. 151)*
A. Capaldo, V. Orlando, S. Cammarota, A. Citarella, G. Iolascon, E. Menditto

P 51 **IL CONTRIBUTO DELL'OSSO CORTICALE E TRABECOLARE ALLA RESISTENZA SCHELETRICA: NUOVE EVIDENZE CLINICHE CON DENOSUMAB** *(p. 152)*
G. Iolascon, R. Napolano, M. Gioia, A. Moretti, F. Gimigliano

P 52 **OSTEONECROSI DELLA MANDIBOLA IN UNA PAZIENTE CON ARTRITE REUMATOIDE TRATTATA CON UN AMINOBISFOSFONATO ORALE** *(p. 153)*
L. Longato, L. Cavalli, G. Marcucci, A. Metozzi, F. Giusti, M. L. Brandi, P. Piscitelli

P 53 **QUALITÀ E RESISTENZA OSSEA: I VANTAGGI DELL'APPROCCIO OSTEOFORMATIVO** *(p. 154)*
G. Iolascon, G. Di Pietro, A. Capaldo, F. Luciano, L. Frizzi, F. Gimigliano

P 54 **BASSI LIVELLI DI 25-OH-VITAMINA D IN ADOLESCENTI E GIOVANI ADULTI AFFETTI DA ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG) O DA LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMICO (LES)** *(p. 155)*
F. Falcini, S. Stagi, L.Cavalli, G. Carnesecchi, F. Bertini, L. Masi, M. Matucci Cerinic, M. L. Brandi

P 55 **VELOCITA' NEL RIPRISTINO DEI VALORI SIEROLOGICI DELLA CALCIFEDIOLEMIA IN SOGGETTI CON IPOVITAMINOSI D: CONFRONTO FRA DIVERSE MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE E FORMULAZIONE DI VITAMINA D** *(p. 156)*
M. Muratore, L. Quarta, A. Grimaldi, F. Calcagnile, D. Costanza, S. Frisenda, L. Raho, C. Mattia, E. Quarta

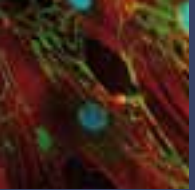
P 56 **ATTIVITÀ DI UN INTEGRATORE ALIMENTARE A BASE DI BROMELINA, VITAMINA D_3, VITAMINA K_2 E CALCIO NEL POST-FRATTURA** *(p. 157)*
L. Molfetta, F. Arensi, R. Benvenuti

P 57 **DIAGNOSI E TRATTAMENTO DEL DOLORE PELVICO POSTERIORE DA PATOLOGIA DELL'ARTICOLAZIONE SACRO-ILIACA** *(p. 158)*
R. Partescano, P. Scarsella

P 58 **EFFETTI CLINICI DELLA STIMOLAZIONE PLANTARE E TERAPIA POSTURALE SULLA QUALITÀ DELLA VITA IN DONNE CON OSTEOPOROSI IN TRATTAMENTO FARMACOLOGICO** *(p. 159)*
M. Ambrosone, A. Matina, L. P. Spreafico, S. Orzes, M. Gabriella Di Girolamo

P 59 **VALUTAZIONE DELLE ALTERAZIONI POSTURALI E DEL CARICO PODALICO IN ATLETI PRATICANTI SPORT ASIMMETRICI** *(p. 160)*
P. De Blasiis, G. Del Gaudio, M. T. Prudentino, M. Robustelli, G. Iolascon, I. Riccio, F. Gimigliano

P 60 **PTH-C1: UNA LINEA CELLULARE CONTINUA DI RATTO ESPRIMENTE IL PTH ED I GENI COINVOLTI NELL'OMEOSTASI FOSFO-CALCICA** *(p. 161)*
S. Fabbri, S. Ciuffi, V. Nardone, A.R. Gomes, C. Mavilia, G. Galli, R. Zonefrati, M. L. Brandi



CON IL SUPPORTO DI

ABIOGEN PHARMA SPA

ADLER ORTHO SRL

AMGEN DOMPE' SPA

BRUNO FARMACEUTICI SPA

ELI LILLY ITALIA SPA

GRÜNENTHAL ITALIA

I.F.B. STRODER SRL

IBSA FARMACEUTICI ITALIA SRL

IGEA SPA

ITALFARMACO SPA

NEOPHARMED GENTILI SRL

MSD ITALIA SRL

NOVARTIS FARMA SPA

OPTASIA MEDICAL

SERVIER ITALIA SPA

SIGMA-TAU
Industrie Farmaceutiche Riunite SPA

SPA SOCIETA' PRODOTTI ANTIBIOTICI SPA

TECHNOLOGIC SRL

ADLER ORTHO

Sede del Congresso
Palazzo degli Affari
Piazza Adua 1
50123 Firenze

Ortomed Società Italiana di Ortopedia e Medicina
Via Pian Dei Giullari, 28
Firenze
Tel. 055 2337724
Fax 055 2306919
societa@ortomed-siom.com

Segreteria Organizzativa
Regia Congressi
Via A. Cesalpino 5/B
50134 Firenze
Tel. 055-795421
Fax 055-7954280
E-mail: info@regiacongressi.it

Provider
Euromediform srl
Via A. Cesalpino 5/B
50134 Firenze
Tel. 055/795421
Fax 055/7954250
E-mail: info@euromediform.it
www.euromediform.it

EUROMEDIFORM Visitate il nostro sito per conoscere i prossimi eventi www.euromediform.it

Segreteria in Sede Congressuale
La segreteria sarà aperta in concomitanza dei lavori scientifici.

Quota d'iscrizione *(IVA 21% inclusa)*
L'iscrizione al Congresso dà diritto:
* all'iscrizione alla Società OrtoMed
* alla cartella congressuale;
* alla colazione di lavoro indicata sul programma;
* alla serata sociale del 14 Dicembre 2012 (per coloro in regola con la quota di iscrizione al Congresso)
* all'attestato di partecipazione.

Quota d'iscrizione per Medico Chirurgo
€ 399,30 dal 16 ottobre 2012 ed in Sede Congressuale

Quota d'iscrizione per Biologi, Infermieri e Farmacisti
€ 217,80

Quota d'iscrizione per Specializzandi e Dottorandi (*)
€ 217,80
(*) È indispensabile allegare il certificato d'iscrizione alla Scuola di Specializzazione oppure al Dottorato di Ricerca.

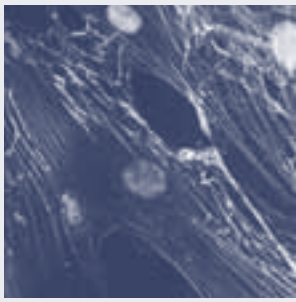
Premi
Saranno selezionati dal Comitato Scientifico i 9 migliori contributi scientifici (3 per la Sessione Poster e 3 per le Presentazioni Orali) ai quali sarà riconosciuto un premio di € 500,00 ciascuno.
Per il ritiro del premio è indispensabile che almeno uno degli Autori sia regolarmente iscritto al Congresso, che sia presente per la comunicazione orale e/o discussione del poster e inoltre che sia presente alla premiazione prevista al termine dei lavori Sabato 15 Dicembre 2012. I premi verranno annunciati all'Assemblea Generale.

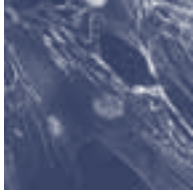
ECM
Medico Chirurgo:
La società Provider Euromediform srl sulla base delle normative ministeriali vigenti ha assegnato all'evento n. 11 crediti formativi ECM per le seguenti discipline:
• Ortopedia e Traumatologia
• Medicina Interna
• Medicina Generale
• Endocrinologia
• Reumatologia
• Geriatria
• Oncologia
• Pediatria
• Medicina dello Sport

L'accreditamento è stato effettuato per n. 150 partecipanti

Biologi - Infermieri - Farmacisti:
La società Provider Euromediform srl sulla base delle normative ministeriali vigenti ha assegnato all'evento n. 11 crediti formativi ECM per le seguenti discipline:
- N. 20 Infermieri
- N. 15 Farmacisti
- N. 15 Biologi

LETTURE E SIMPOSI





IL DATABASE FARMACEUTICO DELLA REGIONE TOSCANA

C. Rizzuti[1], M. L. Brandi[2], R. Nuti[3]
[1]Regione Toscana, [2]Università di Firenze, [3]Università di Siena

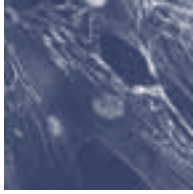
L'erogazione dei farmaci avviene attraverso diversi canali, oltre ai farmaci che il SSN eroga attraverso le farmacie convenzionate, cosiddetta farmaceutica convenzionata, i farmaci possono essere consegnati al paziente dalle Strutture sanitarie del SSN per uso domiciliare, inoltre il consumo all'interno delle strutture può riguardare sia pazienti ricoverati che pazienti trattati in regime ambulatoriale. La tracciabilità dei consumi in Toscana è garantita grazie all'istituzione di tre differenti flussi informativi: il flusso SPF (Schede Prestazioni Farmaceutiche) rileva tutti i farmaci a carico SSN erogati attraverso le farmacie convenzionate; il flusso FED (Farmaci Erogati Direttamente) rileva i farmaci consegnati al paziente per un uso domiciliare alla dimissione da ricovero, in seguito a visita ambulatoriale e in generale per tutti i casi in cui è previsto un piano terapeutico; il flusso FES (Farmaci Erogati dalle Strutture) rileva i farmaci somministrati ai pazienti in regime di ricovero o ambulatorialmente. Nel caso di utilizzo domiciliare del farmaco è prevista una ricettazione e gli elementi contenuti nella stessa sono rilevati dalle aziende sanitarie in file informatizzati e inviati in Regione tramite il sistema di C&C che permette di inviare le informazioni anche quotidianamente. La rilevazione dei consumi di farmaci nasce da esigenze amministrative e prevalentemente al fine del governo della spesa sostenuta dal sistema sanitario; tuttavia per le informazioni in essi contenute, i dati si prestano ad analisi statistiche ed epidemiologiche. Nei flussi analitici oggetto di rilevazione sono: utente a cui il farmaco è stato prescritto (informazioni rilevate: codice identificativo, sesso, data di nascita, residenza), medico prescrittore (codice identificativo, tipologia, struttura di appartenenza), presidio erogatore (farmacia territoriale o ospedaliera con le informazioni di ubicazione della stessa), data di erogazione, farmaco erogato (codice AIC del farmaco), importi (prezzo al pubblico, prezzo di rimborso SSN, spesa totale, eventuale ticket dovuto dall'utente). Le informazioni relative all'utente già da sole consentono di produrre statistiche di base (distribuzione per sesso ed età dei consumi, della spesa, delle dosi), la data di prescrizione permette di analizzare un determinato periodo temporale (mese, semestre, anno etc), le informazioni relative al medico permettono di tracciare il profilo e la propensione prescrittiva dei medici toscani, il codice del farmaco permette svariate analisi sui consumi e sulla spesa sostenuta dal servizio sanitario, in particolare attraverso la classificazione ATC e l'incrocio con la banca dati delle DDD, è possibile ricavare statistiche per molecola, categorie omogenee di farmaci, gruppo anatomico principale. Le informazioni come sopradescritte sono rilevate sia nel flusso SPF che nel flusso FED, mentre il flusso che rileva la somministrazione di farmaci in ambito ospedaliero o ambulatorialmente, FES, non arriva al dettaglio del paziente ma rileva in modo aggregato i consumi di farmaci per reparto ospedaliero, è allo studio della Regione la possibilità di rendere analitico anche tale flusso, la condizione per rilevare i farmaci somministrati ai singoli pazienti ricoverati è l'estensione della cartella clinica informatizzata in tutti i reparti degli ospedali della Toscana. I dati che arrivano al sistema regionale sono analizzati e validati secondo regole precise che "controllano" i valori riportati nei singoli campi rilevati sia in termini di valori ammessi che in termini di controllo di coerenza con altri campi del medesimo record: a titolo di esempio di un Codice Fiscale si verifica sia la validità formale e l'esistenza nell'anagrafe degli assistiti, che la coerenza con la data di nascita e il genere rilevati nello stesso record. Una volta validati i dati sono anonimizzati, per privacy il livello regionale non può avere accesso ai dati nominativi dell'utente, decodificati e caricati nei data base di riferimento. L'anonimizzazione del Codice fiscale dell'utente avviene secondo regole informatiche che garantiscono l'univocità nel tempo e su tutto il territorio nazionale, inoltre l'anonimizzazione è trasversale, cioè allo stesso utente viene attribuito lo stesso codice anonimo sia per la farmaceutica che per i ricoveri che per le prestazioni ambulatoriali e in generale per tutti i livelli di assistenza monitorati dal sistema informativo regionale. La presenza del codice individuale in tutti i flussi informativi della sanità consente di mettere in relazione i diversi livelli di assistenza e costruire la storia clinica del paziente. L'incrocio di più data base, in termini informatici è conosciuto col nome di data warehouse, che accoglie informazioni provenienti da più fonti dando la possibilità di analisi non solo settoriali ma anche trasversali. Il database TARGeT costituisce il prototipo di data warehouse, ed è all'analisi di studi regionali l'estensione della metodologia adottata per la creazione di database relativi ad altre patologie di particolare rilevanza nella popolazione.

IL PROGETTO T.A.R.Ge.T. DELLA REGIONE TOSCANA

P. Piscitelli

Il progetto T.A.R.Ge.T. (acronimo di Trattamento Appropriato delle Ri-fratture Geriatriche in Toscana) è un programma quadriennale della Regione Toscana, realizzato in collaborazione con le Università di Firenze e di Siena, che si propone i seguenti obiettivi: (1) ridurre l'incidenza delle fratture femorali e nello specifico delle ri-fratture di femore su base osteoporotica nei soggetti anziani (oltre i 65 anni di età); (2) diminuire l'inappropriatezza derivante dal mancato avviamento dei pazienti con frattura femorale a terapie farmacologiche preventive di provata efficacia antifratturativa, nonché lo spreco di risorse legato ad una cattiva adesione alla terapia. A monte dell'implementazione di questo programma regionale specificamente dedicato agli anziani con frattura femorale vi sono considerazioni che coinvolgono sia la razionalizzazione della spesa per questa problematica sanitaria (oggi spalmata su voci di bilancio totalmente separate), sia l'obiettivo di aumentare i livelli di salute degli anziani fragili, che rappresentano una fascia sempre più numerosa della popolazione toscana. Basti pensare che a livello nazionale quasi il 70% di tutte le fratture femorali degli anziani si verificano oltre gli 80 anni di età ed il 16,5% riguarda gli ultranovantenni. Le Fratture di femore costano al SSN più dei ricoveri per infarto e ictus (per un totale di circa 1 miliardo di euro all'anno), ma per ridurre il numero di anziani fratturati ed i conseguenti costi ospedalieri, nonché le umane sofferenze che ne derivano, bisogna avere il coraggio di impegnarsi veramente per la prevenzione. La strada imboccata dalla Regione Toscana con il progetto T.A.R.Ge.T. è sicuramente quella giusta perché la salute è un bene primario ma anche per diversi motivi di ordine organizzativo e gestionale:

• La Toscana spende 101 milioni di Euro per ricoverare e operare poco più di 8000 anziani ogni anno, dei quali il 30% muore entro un anno, il 50% diventa disabile (con costi a carico dell'INPS) e un 20% si frattura l'altro femore entro 4 anni: di qui il razionale della durata quadriennale del progetto, che prevede un controllo a posteriori rispetto alla situazione del quadriennio precedente. Ogni anziano con frattura femorale genera 12.625 euro di soli costi ospedalieri e riabilitativi. In questo contesto, l'unico modo per porre un freno alla spesa complessiva non è tagliare i costi alla cieca, ma spendere in maniera intelligente per una prevenzione mirata, guardando alla globalità della spesa anziché ragionare per compartimenti stagni tra i vari centri di costo. Dal 2006 al 2011 si sono verificate ben 1592 rifratture di femore nella sola regione Toscana, in cui meno di 1000 anziani con frattura femorale vengono oggi avviati a terapie antifratturative; per di più il 60% di questo già esiguo numero di pazienti interrompe quasi subito la cura vanificandone l'efficacia. Il 60% circa dei fratturati di femore non riceve nessuna prescrizione di farmaci antifratturativi in Nota AIFA 79 né supplementazioni con calcio o vitamina D. Il 25% circa riceve terapie o supplementazioni a cui risulta non aderente (compliance <9 mesi), mentre solo il 15% dei pazienti risulta avviato a terapie o supplementazioni con accettabile grado di compliance(>9 mesi). In tal modo la Toscana spreca almeno 250.000 euro all'anno per terapie in Nota 79 troppo brevi nei fratturati di femore. Ciò conferma che è necessario affrontare il problema delle fratture di femore degli anziani in maniera globale (disease management approach), superando la parcellizzazione dei diversi centri di costo (visione "component-based"). Per raggiungere questi obiettivi, la Regione Toscana ha chiesto agli ortopedici, ai medici di medicina generale e a tutti gli specialisti coinvolti nella gestione del paziente osteoporotico di operare in sinergia per avviare sistematicamente i pazienti con frattura femorale ad un efficace trattamento dell'osteoporosi fin dal momento della dimissione ospedaliera (l'obiettivo è garantire una terapia rimborsata almeno all'80% degli anziani fratturati), con massima attenzione alla compliance terapeutica (lo scopo è raggiungere una compliance di almeno un anno nell'80% dei pazienti e di almeno il 50% a due anni). La scelta della terapia antifratturativa, che include un'adeguata supplementazione con vitamina D, deve essere personalizzata per ciascun paziente anziano con frattura femorale (che molto spesso è una donna >75 anni di età) tenendo conto della prevedibile adesione alla terapia da parte del/la paziente in relazione al suo stato di salute generale, dei possibili effetti collaterali, dello stato cognitivo e alla presenza di eventuali care-givers (familiari, badanti, personale delle case di riposo).



I RISULTATI DELL'ANALISI SUL DATABASE FARMACEUTICO DELLA REGIONE TOSCANA

S. Parri[1], R. Nuti[2], M. L. Brandi[1]
[1]Università di Firenze, [2]Università di Siena

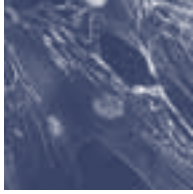
Obiettivi. Il progetto TARGET (Trattamento Appropriato delle Rifratture Geriatriche in Toscana) prevede un complesso sistema di monitoraggio dei risultati basato sull'analisi dei dati del database amministrativo della Regione Toscana.
La fase iniziale di predisposizione degli strumenti di rilevazione, di scelta metodologica e di analisi preliminare dei dati si è conclusa dopo un anno e mezzo di lavoro.
Tale attività ha permesso di realizzare un quadro completo dei principali indicatori delle dimensioni e delle dinamiche relative alle fratture geriatriche in Toscana e al loro trattamento farmacologico.
Metodi. Si è provveduto ad analizzare le variabili necessarie e, successivamente, si è provveduto ad individuare i "Flussi" del database regionale contenenti tali informazioni.
Si è individuato ed estratto un "universo" di studio sulla base del quale sono state costruite tutte le relazioni logiche ed i collegamenti con gli altri flussi.
I flussi del database regionale che sono stati analizzati sono i seguenti: Flusso SDO (Prestazioni di ricovero ospedaliero), SPF (Farmaceutica convenzionata), FED (Farmaceutica ad erogazione diretta), SAA (Anagrafe assistiti), SPA (Specialistica ambulatoriale), SEA (Scheda di esenzione per patologia).
Si è creato quindi un Datamart con i dati regionali dal 2006 al 2010 ed infine sono stati predisposti gli strumenti informatici per l'analisi e lo studio.
Risultati. Dall'analisi del Datamart si è provveduto a creare una prima serie di analisi di frequenza dei dati delle fratture e delle rifratture dal 2006 al 2010, individuandone poi la dimensione ed i trend. Un secondo tipo di analisi ha riguardato lo studio dei dati relativi ai farmaci utilizzati per il trattamento della fragilità ossea, sia in termini quantitativi che in relazione a persistenza ed aderenza alla terapia; tali analisi sono state effettuate su tutti i pazienti toscani e successivamente sui soli pazienti toscani fratturati di femore.
In ultimo si sono evidenziati i riguardanti la spesa regionale per il trattamento farmacologico dei fratturati di femore e si sono individuati i livelli ottimali delle varie variabili del processo, in termini di minori costi e risparmi del trattamento rispetto al costo della frattura.
I dati di tali analisi così ottenuti costituiscono quindi un completo quadro di riferimento che costituirà la base per il confronto con quelli ottenuti dall'attivazione del percorso diagnostico terapeutico del progetto.
I dati del quadriennio 2006 – 2010 verranno confrontati con i dati del quadriennio 2011 – 2014; tale confronto fornirà quindi tutti gli elementi utili per la valutazione dei risultati e della riuscita del progetto.

DEFINIZIONE DEI RITARDI CONSOLIDATIVI E DELLE PSEUDOARTROSI; L'INNOVATIVO RUOLO DELLE BIOTECNOLOGIE

G.M. Calori, E. Mazza, M. Bucci, P. Fadigati, E. Malagoli, C. Ripamonti, M. Colombo
Reparto di Chirurgia Ortopedica Riparativa – Istituto Ortopedico G. Pini – Milano

La guarigione della frattura è un processo fisiologico che alla fine porta all'unione dell'osso fratturato. Tuttavia, è stato stimato che il 5-10% di tutte le fratture è associato a difficoltà di guarigione con conseguente ritardo di consolidazione o sviluppo di pseudoartrosi. Da tempo sono stati identificati alcuni fattori di rischio che concorrono all'instaurarsi di tali patologie. [1]
Nel corso degli anni molte classificazioni, tutte basate su una valutazione radiologica, sono state proposte nel tentativo di ottenere un corretto inquadramento di tali complicanze. Recentemente è stata proposta una nuova classificazione: il Non Union Scoring System (NUSS) che pone l'attenzione non solo sulla qualità dell'osso e sui problemi di osteosintesi, ma sulle condizioni del paziente in toto (malattie, stile di vita e utilizzo di farmaci) e quelle dei tessuti molli. Lo score finale, ricavato dalla somma dei singoli punteggi, di fatto, permette di comparare pazienti diversi con pseudoartrosi diverse, rendendoli oggettivamente confrontabili secondo un principio di complessità e fornendo un algoritmo di cura identificando in quali pazienti è più appropriato l'impiego delle biotecnologie. [2]
Al giorno d'oggi infatti, oltre alle classiche tecniche chirurgiche di osteosintesi e di trapianto osseo autologo, vi sono importanti ausili biotecnologici in grado di aumentare le chances di guarigione in questi pazienti problematici. Abbiamo esaminato tutti gli agenti coadiuvanti che possono essere utilizzati in supporto alla sintesi ossea: i fattori di crescita ossea di sintesi, gli scaffold, il PRP autologo, il trapianto autologo di cellule mesenchimali totipotenti e la matrice ossea demineralizzata. Tali agenti possono essere utilizzati in "monoterapia" o, come più attualmente proposto da alcuni ricercatori, in "politerapia", ovvero l'applicazione combinata di agenti osteopromotori (cellule mesenchimali stromali), osteoconducenti (scaffold, sostituti ossei) ed osteoinducenti (fattori di crescita). Su una base teorica, tale strategia, fornendo simultaneamente tutti i componenti fondamentali per la guarigione della frattura, fungerebbe da potente reattore biologico. Questa formulazione potrebbe avviare con successo gli eventi fisiologici che regolano il processo di guarigione ossea e contribuirebbe in modo potente a tutti i pathways e cascate di eventi. Pertanto, adottare il principio della "politerapia" potrebbe essere una strategia convincente in grado di ottenere tassi elevati di successo. [3]
L'uso di questi promotori della riparazione ossea sembra dare i migliori risultati di guarigione, ma molte domande rimangono aperte: come devono essere applicati? In quale misura e rapporto fra di loro? Quali sono le concentrazioni ottimali? Come è possibile mantenere tali agenti in situ? E per quanto tempo? Vanno applicati simultaneamente o in tempistiche differenti? Tali domande trovano un'iniziale risposta nel concetto di "Camera Biologica" che cerca di spiegare come ricreare le condizioni ottimali alla rigenerazione ossea in un ambiente simile alle condizioni ideali di laboratorio, nel quale sono misurabili le concentrazioni dei vari agenti, misurandone l'efficacia in una Camera appunto che deve essere vitale, asettica e selettivamente permeabile all'ambiento esterno. [4]

1. Calori GM, Albisetti W, Agus A, Iori S, Tagliabue L. Risk factors contributing to fracture non-unions Injury (2007) 38(S2): S11-18
2. Calori GM, Phillips M, Jeetle S, Tagliabue L, Giannoudis PV. Classification of non-union: need for a new scoring system?. Injury (2008) 39(S2):S59-63
3. Calori GM, Mazza E, Colombo M, Ripamonti C, Tagliabue L. Treatment of long bone non unions with polytherapy: indications and clinical results - Injury 2011 – Jun; 42 (6):587-90.
4. Calori GM, Giannoudis PV. Enhancement of fracture healing with the diamond concept: The role of the biological chamber. Injury, 2011 Nov 42;(11): 1191-3



FRACTURE HEALING: PHYSIOLOGY

D. Marsh
Fragility Fracture Network of the Bone and Joint Decade

The healing of fractures in elderly osteoporotic patients requires consideration of the effects on fracture healing physiology of three co-existing factors (i) ageing, (ii) osteoporosis and (iii) drugs used to treat osteoporosis. Very few human studies attempt to disentangle these factors and we are therefore compelled to look at animal evidence. The findings must be interpreted with caution since most studies use diaphyseal fracture models, when human fragility fractures are mainly metaphyseal. Furthermore, ovariectomy may not truly represent human osteoporosis.

Some animal studies have shown an effect of OVX on fracture healing, some not. It seems clear that ageing does slow down fracture healing, meaning that implants have to hold the bone stable for longer. This is obviously challenging when the bone is osteoporotic.

Recent human data from Germany shows that the inhibitors activin, myostatin and sclerostin are increased in both ageing and (more so) in osteoporosis, suggesting a mechanism for impaired healing. It may well be that the high revision rate for fragility fractures is partly due to this and not just due to problems with the bone-implant interface.

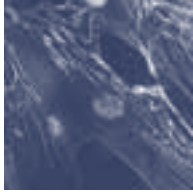
The evidence is clear that bisphosphonates do not impair fracture healing, provided that the mode of healing involves callus formation. However the strategy of rigid internal fixation and so-called direct healing should be avoided, since it requires osteoclastic action. Nonetheless it will be a great advance when anabolic agents are freely available and affordable, since that will allow us to enhance the healing of this fracture at the same time as preventing the next one.

We should widen our vision to include the issue of sarcopenia in frail fragility fracture patients. An effective treatment for it would enhance both rehabilitation after fracture and help to prevent the next one by limiting falls and strengthening bone.

“THE GENETIC PROFILE OF BONE REPAIR.”

P. V. Giannoudis, BSc, MD, FRCS
Academic Department of Trauma and Orthopaedics, School of Medicine, University of Leeds, Leeds General Infirmary, Clarendon wing Level A, Great George Street, Leeds, UK

Bone repair following a fracture is a complex, well orchestrated, physiological process in response to injury. Even though the exact number of the genes and expressed proteins involved in fracture healing remains unknown, the molecular complexity of the repair process has been demonstrated, and it involves numerous genes and molecules, such as extracellular matrix genes, growth and differentiation factors, matrix metalloproteinases, angiogenic factors and others. Discrepancies in fracture healing responses and final outcome seen in the clinical practice may be attributed among other factors to biological variations between patients and different genetic “profiles”, resulting in “altered” signalling pathways that regulate the bone repair process. Preliminary human studies support a “genetic” component in the pathophysiology of impaired bone repair seen in atrophic non-unions by correlating genetic variations of specific molecules regulating fracture healing with non-union. However, the role of the genetic “profile” of each individual in fracture healing and final outcome, and its possible interaction with other exogenous factors remains a topic of extensive research



BIOTECNOLOGIE NELLE PROTESI D'ANCA FALLITE

M. D'Imporzano

L'evidenza clinica della tecnica di "graft augmentation" nelle osteolisi periprotesiche è argomento di discussione vs la evidenza riportata in letteratura. Nella relazione si mette a fuoco un trial chirurgico di trattamento delle osteolisi periprotesiche in protesi non ancora mobilizzate (1); Il procedimento tecnico si avvale di esposizione chirurgica mini-invasiva della zona sovracotiloidea, identificazione dell'osteolisi con repere radiografico e successiva infiltrazione di PRP associato a scaffold (TCP). (2)
I risultati a distanza sono stati in tutti casi buoni e caratterizzati da ricostruzione ossea subtotale nella sede dell'osteolisi.
Il razionale del lavoro risiede nella proprietà del PRP di bloccare l'attività ostoblastica e di una induzione cellulo-mediata dell'osteo-formazione (3,4)
Nelle grandi osteolisi il trapianto morcellizzato e lavato di allograft di banca ha dato ottimi risultati per la velocità e la completezza dell'incorporazione vs i trapianti massivi a volte necessari per problemi di stabilizzazione biomeccanica.

• Pierannunzii L, Fischer F, d'Imporzano M. Retroacetabular osteolytic lesions behind well-fixed prosthetic cups: pilot study of bearings-retaining surgery. J Orthopaed Traumatol 9(4):225-231, 2008;
• Haidukewych GJ. Osteolysis in the well fixed socket. J Bone Joint Surg Br. 2012;94-B, Supple A:65–9.
• Noordin S, Masri B. Periprosthetic osteolysis: genetics, mechanisms and potential therapeutic interventions. Can J Surg. 2012 Dec;55(6):408-17
• Holt G, Murnaghan C, Reilly J, Meek RMD. The biology of aseptic osteolysis. Clin Orthop. 460:240-252,2007

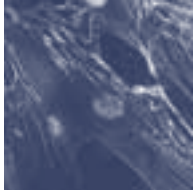
LA MEDICINA RIPARATIVA NEI DIFETTI OSSEI

C. Carulli, L. Nistri, A. Macera, M. Innocenti
Clinica Ortopedica, Università di Firenze

In ambito ortopedico e traumatologico, sono svariate le situazioni in cui ci si trova di fronte a difetti ossei che necessitano di essere colmati. Decenni fa si ricorreva a riempimenti mediante innesti ossei autologhi o omologhi, con i relativi vantaggi e svantaggi. Successivamente, si è passati all'utilizzo di prodotti di estrazione e in seguito di sintesi a base di matrice ossea demineralizzata e alle proteine morfogenetiche dell'osso. Tutto ciò ha determinato una spinta importante soprattutto per limitare gli insuccessi, tuttavia ancora presenti in misura significativa sia in ambito di chirurgia ricostruttiva che di traumatologia. Ultimamente, grazie alle basi poste dall'Ingegneria Tissutale e alle recenti conoscenze biomolecolari, siamo riusciti a comprendere come ricreare l'ambiente ideale per poter riempire difetti ossei anche cospicui, assicurando in modo più determinante una percentuale di risultati positivi. Tali applicazioni sono utili in ambito protesico, sia primario che di revisione, nella chirurgia di ricostruzione "difficile", nelle pseudoartrosi o nei ritardi di consolidazione. Oggigiorno, raggiungiamo lo scopo attraverso l'impiego di scaffolds, sia naturali che di sintesi; in essi siamo in grado di far sviluppare e differenziare elementi cellulari mesenchimali di origine ossea (osteoblasti) o adiposa, grazie anche all'interazione di segnali biologici rappresentati dai fattori di crescita, ad esempio, proteine morfogenetiche dell'osso (naturali o di tipo ricombinante) oppure di origine piastrinica (Platelet Rich Plasma o derivati di tipo gel piastrinico); ciò determina estremi vantaggi grazie anche all'origine autologa di questi elementi. Il tutto in un ambiente meccanicamente stabile e con adeguata irrorazione sanguigna, determinante per assicurare la vitalità del neosistema creato. Tutto questo, riassunto nel concetto del "sistema biologico a diamante", permette di fronteggiare svariate situazioni complesse un tempo ritenute al limite. Talvolta abbiamo la necessità di riempire semplici soluzioni di continuo, come in ambito traumatologico. Altre volte, dobbiamo assicurare una maggior integrazione di dispositivi di sintesi o protesici in ossa poco ricettive da un punto di vista biologico o tendenzialmente inerti. Gli Autori espongono pertanto nel tempo l'evoluzione della Medicina Riparativa e le sue applicazioni nella pratica clinica.

Bibliografia:

1. Hernigou P, Poignard A, Beaujean F, Rouard H. Percutaneous autologous bone-marrow grafting for nonunions. Influence of the number and concentration of progenitor cells. J Bone Joint Surg Am 2005;87:1430-7
2. Dimitriou R, Jones E, McGonagle D, Giannoudis PV. Bone regeneration: current concepts and future directions. BMC Medicine 2011;9:66-75
3. Hernigou P, Homma Y. Tissue bioengineering in orthopedics. Clin Cases Mineral Bone Met 2012; 9:21-23



FARMACOLOGIA SISTEMICA DELLA RIPARAZIONE OSSEA

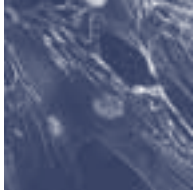
U. Tarantino, L. Saturnino, A. Scialdoni, E. Gasbarra
Fondazione Policlinico Tor Vergata - Roma - UOC Ortopedia e Traumatologia

Durante l'età postmenopausale e senile si sviluppano delle alterazioni fisiologiche, sistemiche e tissutali, che alterano il normale metabolismo del tessuto osseo. Tali alterazioni determinano una condizione di fragilità scheletrica, e contestualmente possono influenzare negativamente l'healing della frattura. Diversi agenti farmacologici sono stati approvati per la prevenzione e/o la gestione dell'osteoporosi postmenopausale. La possibilità di modulare i fenomeni anabolici e cata¬bolici nel tessuto osseo a livello sistemico, mediante questi farmaci, apre un nuovo orizzonte sul possibile intervento terapeutico nel fracture-healing. Molti studi su modelli animali hanno dimostrato come tali farmaci possono influenzare positivamente il fracture-hea¬ling. In studi sperimentali, la somministrazione di agenti anti-catabolici quali i bifosfonati ha portato alla formazione di un voluminoso callo osseo. Tuttavia, la loro interferenza sia con il riassorbimento osseo, potrebbe comprometterne la successiva fase di rimodellamento. Studi clinici hanno mostrato come, pur comportando un lieve ritardo nella guarigione della frattura, tale ritardo non è significativo a livello clinico. Altri studi hanno mostrato come il trattamento sistemico con Ranelato di Stronzio, unico farmaco dual-action, favorisca la guarigione della fratture. Studi sperimentali hanno evidenziato la sua efficacia nel favorire il fracture healing, incrementando le caratteristiche strutturali e biomeccaniche del callo osseo. Numerosi case report hanno dimostrato l'efficacia dello Stronzio ranelato nel favorire l'healing della frattura anche in condizioni di osteoporosi. Agenti con proprietà osseo-anaboliche potrebbero trovare un'applicazione nella ricostruzione ossea post-fratturativa. In studi animali il teriparatide (PTH 1-34) ha dimostrato la sua efficacia nel migliorare il fracture healing sia in condizioni di "healing fisiologico" che in situazioni di "impaired fracture healing".Trials clinici condotti su donne in postmenopausa hanno riportato l'efficacia del PTH nel ridurre i tempi di guarigione nelle fratture di radio. Ci sono consistenti evidenze che suggeriscono un impatto positivo del teriparatide sulla guarigione delle fratture. Denosumab, anticorpo monoclonale contro il RANKL, è un potente inibitore del riassorbimento osseo osteclastomediato. E' il più recente farmaco antiriassorbitivo approvato per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale. L'unico studio che ha valutato l'impatto del Denosumab sul fracture healing è stato condotto in comparazione con i bifosfonati ed ha evidenziato che, pur ritardando la fase di rimodellamento, questi farmaci hanno portato alla formazione di un callo osseo voluminoso con proprietà biomeccaniche superiori rispetto ai controllo non trattati. Nello studio FREDOM è stato valutato l'effetto di Denosumab sulla guarigione di frattura; da questo studio è emerso che l'uso di Denosumab non è associato a ritardo della guarigione di frattura o ad eventuali complicanze post-chirurgiche. Tale risultato rappresenta un ulteriore sostegno al concetto che il trattamento con farmaci anti-riassorbitivi non interferisce con guarigione clinica delle fratture. I risultati degli studi sperimentali e clinici sull'utilizzo dei farmaci anti-osteoporotici come promotori del fracture healing hanno evidenziato l'efficacia di questi specialmente in casi di healing complicato. Attualmente non esistono protocolli terapeutici che inquadrino questi farmaci nel management della guarigione della frattura. Allo stato attuale emerge la necessita di trial clinici mirati alla valutazione di tali farmaci nei diversi aspetti del bone-healing, delineando il loro utilizzo in protocolli personalizzati per ciascun tipo di paziente.

IL RECETTORE DEL CALCIO EXTRACELLULARE IN FISIOLOGIA

D. Riccardi, M. Schepelmann, T. Davies, P. Yarova, S. Brennan
Cardiff University School of Biosciences, Sir Martin Evans Building, Cardiff, CF10 3AX, UK.

Il sensore del calcio extracellulare, CaSR, e' il primo recettore accoppiato alle G proteine di questo tipo che ha come agonista uno ione inorganico. Fin dalla sua identificazione nel 1993, e' evidente che questo sensore esercita un ruolo primario nel controllo della concentrazione di calcio ionizzato extracellulare, attraverso la soppressione della secrezione di paratormone. Indipendentemente dal suo ruolo nella regolazione della funzione paratiroidea, il CaSR e' coinvolto direttamente nel riassorbimento urinario di calcio, nella produzione del metabolita attivo della vitamina D, nella secrezione di calcitonina e nel riassorbimento di calcio dalle ossa. In aggiunta ad un ruolo del CaSR nell'omeostasi calcica, studi recenti dimostrano che il recettore regola processi estranei al metabolismo minerale e che includono la regolazione di secrezione ormonale, il controllo idrico e il destino cellulare. In questa presentazione mi occupero' del ruolo fisiologico del CaSR dentro e fuori l'ambito dell'omeostasi calcica



EFFETTI DIRETTI DEL RECETTORE DEL CALCIO NEL RIMODELLAMENTO OSSEO

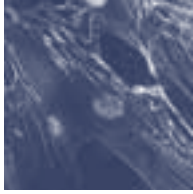
M. L. Brandi
Dipartimento di Chirurgia e Medicina Translazionale, Università di Firenze, Firenze

Il Recettore del Calcio (CaSR), un recettore accoppiato alle proteine G di membrana, è stato originariamente isolato dalle cellule paratiroidee e molto è stato scritto sul suo ruolo nel controllo della crescita e della funzione delle paratiroidi. Ma il recettore del calcio non è espresso soltanto nel tessuto paratiroideo, ma anche in altri importanti organi, quali il sistema nervoso centrale, il rene, l'intestino e lo scheletro. Eppure nonostante le informazioni accumulate ad oggi sulla presenza di CaSR in cellule osteoblastiche, osteoclastiche e cartilaginee, non è ancora chiaro il ruolo di questo recettore nel controllo del metabolismo osseo e della crescita dello scheletro. Questa ignoranza è imputabile al fatto che nei modelli animali sviluppati per eliminare o iperesprimere CaSR è l'azione indiretta del paratormone a non permettere una comprensione di eventuali effetti diretti del recettore su metabolismo e sviluppo dello scheletro.
I risultati ottenuti da modelli di "conditional Knockouts (KO)" nei quali CaSr è stato eliminato specificamente in cellule osteoblastiche hanno permesso di evidenziare che CaSR è importante nell'induzione della mineralizzazione ossea attraverso lo stimolo differenziativi sulle cellule osteoblastiche. Inoltre in questi animali sono iperespresse proteine fondamentali nel processo di mineralizzazione e pertanto è proponibile un ruolo diretto di CaSR nel processo di mineralizzazione. Inoltre, negli animali KO viene overespresso il gene codificante per RANK Ligando (RANKL), il più potente stimolatore delle cellule osteoclastiche. Di conseguenza CaSR è in grado di controllare indirettamente la funzione delle cellule osteoclastiche inibendola.
D'altro canto anche animali transgenici che iperesprimono negli osteoblasti CaSR sviluppano nel tempo una osteopenia.
Gli studi di "conditional KO" in cellule cartilaginee di accrescimento hanno permesso di evidenziare un ruolo di CaSR nel normale sviluppo della cartilagine di accrescimento.
Infine, studi condotti con lo stronzio ranelato, un farmaco registrato come anabolico in grado di prevenire le fratture da fragilità in pazienti con osteoporosi, hanno permesso di dimostrare come il catione stronzio sia in grado di legarsi a CaSR presente nelle cellule osteoblastiche e così modulare negativamente la funzione di riassorbimento delle cellule osteoclastiche attraverso la riduzione della produzione di RANKL e l'aumento di osteoprotegerina.
Di conseguenza CaSR è importante nel controllare direttamente nello scheletro il rimodellamento osseo, la mineralizzazione e la crescita delle ossa lunghe.

FARMACOLOGIA DEL CALCIUM SENSING RECEPTOR (CASR)

M. Filopanti, A. Spada
Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano.
Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano.

Il calcium sensing receptor (CASR) svolge un ruolo fondamentale nella regolazione dell'omeostasi del calcio nei vertebrati essendo espresso principalmente negli organi implicati in questo compito, i.e. paratiroidi e rene. Il CASR appartiene alla famiglia C della superfamiglia dei recettori accoppiati alle proteine G, e svolge la sua azione costituendosi in omodimeri. È dotato di un dominio extracellulare relativamente esteso, in grado di rilevare la concentrazione di cationi divalenti, aminoacidi e varie poliammine. Variazioni nella concentrazione di calcio extracellulare causano una modificazione allosterica del recettore, portando all'attivazione di proteine Gq e Gi, con successivo aumento intracellulare di calcio e riduzione di cAMP. A ciò consegue una diminuzione della secrezione di ormone paratiroideo (PTH) con riduzione dei livelli di calcio circolante.
La ricerca di agenti agonisti del CASR è nata dall'esigenza di avere a disposizione una possibile terapia medica, oltre a quella chirurgica, nelle patologie caratterizzate da ipersecrezione di PTH, quali l'iperparatiroidismo (HPT) primario e secondario e il carcinoma paratiroideo. La difficoltà nell'ottenere molecole sintetiche organiche che possano mimare uno ione inorganico ha portato alla ricerca di composti in grado di svolgere effetti modulatori, o allosterici, sul recettore. Studi preliminari hanno identificato varie α-metil-benzilammine fenilate con effetto antagonista sul CASR sia in vitro che in vivo, la più importante delle quali è il cinacalcet. Il cinacalcet ha mostrato un miglior profilo farmacocinetico rispetto agli altri agenti, al punto di essere attualmente l'unica molecola calcimimetica ad aver ottenuto l'autorizzazione all'impiego terapeutico in pazienti con HPT secondario ad insufficienza renale cronica (IRC), carcinoma paratiroideo e HPT primario, sebbene limitato ad alcune condizioni cliniche. Il cinacalcet è in grado di ridurre, e nella maggior parte dei casi normalizzare, la calcemia e di diminuire i livelli di PTH circolanti. Mentre i fenomeni di tachifilassi o resistenza al trattamento sembrano rari o sporadici, gli effetti avversi gastroenterologici (soprattutto nausea) sono di riscontro frequente e generalmente dose-dipendenti. Alcune meta-analisi su un campione aggregato di più di 1000 pazienti con IRC rilevano una significativa riduzione del rischio di paratiroidectomia, fratture e complicanze cardiovascolari così come un miglioramento di qualità di vita e dolore percepiti durante il trattamento con cinacalcet. Per quanto riguarda i pazienti con carcinoma paratiroideo il cinacalcet è in grado di migliorare il quadro biochimico in due terzi circa dei pazienti, con modesti effetti sul PTH ed un impatto sulla sopravvivenza ancora da valutare. Anche nel caso dell'iperparatiroidismo primario, alcuni studi hanno confermato gli effetti positivi del trattamento. Le questioni ancora aperte riguardano il trattamento a lungo termine con cinacalcet, ed in particolare la sua sicurezza e l'aspetto farmaco economico.
Dal punto di vista farmacogenetico, vi sono sporadiche evidenze che Arg990Gly, un comune polimorfismo del CASR, si associ con una maggiore sensibilità al cinacalcet sia in vivo che in vitro, mentre altri studi in vitro, e reports su pazienti affetti da ipercalcemia ipocalciurica familiare, mostrano una buona risposta al trattamento anche nel caso di mutazioni inattivanti del CASR. Più recentemente, una parte della ricerca farmacologica si è indirizzata alla sintesi di molecole con effetto allosterico antagonista (calcilitico) sul CASR, da poter utilizzare nelle situazioni cliniche di aumentata attività del recettore e nell'osteoporosi. Questi composti mostrano strutturalmente una spiccata somiglianza con i calcimimetici, sebbene sembrano verosimilmente agire su diversi siti del recettore. Il primo calcilitico sintetizzato, i.e. NPS 2143, ha mostrato una potente azione stimolante sulla secrezione di PTH in studi sui ratti, che tuttavia era inefficace sull'anabolismo osseo data la prolungata durata dell'azione di tale molecola. Recentemente, nuove molecole con un profilo farmacocinetico migliore, come SB-423557, hanno mostrato un effetto osteoformativo in ratti ovariectomizzati.
In conclusione oggi nella pratica clinica abbiamo a disposizione solo un agente agonista CASR che appare in grado di controllare l'ipercalcemia nella maggioranza dei pazienti con iperparatiroidismo primario o secondario, anche se resta da stabilire la sicurezza e la convenienza economica dei trattamenti a lungo termine. Nel futuro, lo sviluppo di molecole ad effetto calcilitico potrà fornire nuove opzioni terapeutiche al trattamento dell'osteoporosi.



LE METASTASI OSSEE

T. Ibrahim, MSC, MD, PhD
Centro di Osteoncologia e Tumori Rari. IRCCS- Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori, Meldola (FC)

Le metastasi ossee rappresentano oggi la causa maggiore di morbilità nei pazienti con cancro per due motivi: uno epidemiologico e l'altro clinico.
Negli ultimi anni i progressi ottenuti nel trattamento dei tumori (chirurgia, chemioterapia, bioterapia, radioterapia, ecc.) hanno portato ad un aumento dell'aspettativa di vita del paziente oncologico.
A fronte, tuttavia, del prolungamento dei tempi di sopravvivenza si assiste a una crescita dell'incidenza delle localizzazioni secondarie.
L'adeguato trattamento delle metastasi ossee rientra ormai da tempo nel corretto approccio ai pazienti oncologici il cui aumento dei tempi di sopravvivenza deve necessariamente accompagnarsi al trattamento e prevenzione delle complicanze al fine di migliorare la loro qualità di vita e la prognosi.
L'interdisciplinarietà (integrazione delle competenze specifiche) è il principio guida per realizzare questo obiettivo. Infatti, soltanto dalla visione complessiva della persona e della sua patologia, resa possibile dal concorso delle varie specialità cliniche, può derivare una maggiore garanzia di ottimizzazione dei processi di cura in termini di continuità e di efficacia dei percorsi diagnostico-terapeutici.
Il trattamento delle metastasi ossee si è molto evoluto negli ultimi anni. Oggi nel 2012 a disposizione dell'oncologo, grazie alle conoscenze fisiopatologiche acquisite negli ultimi anni, oltre al trattamento multidisciplinare che coinvolge diverse figure professionali e le terapie antitumorali (chemioterapia, ormonoterapia e bioterapie), vi sono una gamma di farmaci bersaglio all'osso. Alcuni di essi oggi rappresentano il trattamento standard delle metastasi ossee, cioè i bisfosfonati e soprattutto gli aminobisfosfonati dell'ultima generazione (es. Acido Zoledronico) che hanno cambiato la storia naturale di questi pazienti riducendo la frequenza delle complicanze scheletriche, migliorando la qualità di vita e la prognosi. Un altro farmaco a bersaglio molecolare che è un anticorpo monoclonale anti-RANKL o Denosumab, nei pazienti con metastasi ossee da vari tumori solidi,i risultati degli studi sono molto promettenti. Altre molecole Target all'osso sono in fase di ricerca.

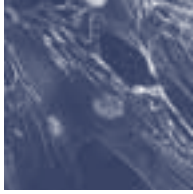
1- Amadori D, Cascinu S, Conte PF. Osteoncologia, un approccio multidisciplinare. Ed Excerpta Medica 2003.
2- Amadori D, Castoldi G, Fabbri M, Ibrahim T, Mannella P, Rigolia GM, Scutellari PN. Metastasi Ossee. Ed Medical Communications 2003.
3- Amadori D, Cascinu S, Conte PF, Ibrahim T. Osteo-Oncology Textbook. Ed. Poletto 2010

LA MALATTIA OSTEOARTICOLARE DA FARMACI ANTIORMONALI

L. Masi

Bone loss, bone metastasis and osateoarthtritis is a common complication in patients with tumors. As people with cancer survive longer, skeletal effects of cancer treatment are becoming more pronounced. This is particularly true for breast and prostate cancer survivors because of the high average age of patients with these malignancies, the propensity of older adults in general toward the development of osteoporosis, and the wide use of therapeutic agents in these cancers that negatively impact bone health.

Various therapies used in the treatment and prevention of cancer may cause decreases in bone mineral density and an increased risk of debilitating fracture, even in the absence of bone metastases. Aging is both a baseline risk factor in the development of osteoporosis and bony fracture, as well as a predictor of poor outcome after fracture. A variety of mechanisms may be responsible for the development of bone loss in patients with breast or prostate cancer. Cytotoxic chemotherapy may directly exert long-term toxic effects on bone. Chemotherapy and endocrine therapy can induce hypogonadism, leading to an increased rate of bone loss. The use of hormonal therapies in premenopausal patients and aromatase inhibitors in postmenopausal patients, have been associated with substantial decreases in bone mineral density that may place patients at risk for fractures. In addition, a clinical picture of Antiaromatase-associated arthralgia is usually includes bilateral onset with symmetrical pain/ soreness in the hands, knees, hips, lower back, shoulders, and/or feet, together with early-morning stiffness and difficulty sleeping. So far, the true etiology of Antiaromatase-associated arthralgia syndrome is not known. Estrogen deprivation due to Antiaromatase therapy may provide the simplest starting point for an explanation of arthralgia such as the cause of bone loss. Bisphosphonates and the recently approved anti-RANKL anti-body, denosumab—have both demonstrated activity for the treatment of postmenopausal osteoporosis and cancer treatment-induced bone loss in breast cancer patients, although neither has received widespread approval specifically for breast cancer. Denosumab is also associated with delayed time to first skeletal-related event and an increase in bone metastasis-free survival in these men. Bone loss related to the treatment In summary, women with breast cancer and men with prostate cancer receiving systemic therapies are at increased risk of bone loss and consequent fractures. Bisphosphonates, SERMs and Denosumab can prevent bone loss. Need further prospective studies to determinate which individuals are at highest risk for bone loss and fracture.



LA CHEMIOTERAPIA E FARMACI BIOLOGICI: EFFETTI SUL METABOLISMO OSSEO

S. Ciolli
SODc di Ematologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

Il 50% dei pazienti affetti da Mieloma Multiplo (MM) presenta una marcata osteopenia e/o lesioni osteolitiche alla diagnosi.. La malattia ossea del MM è dovuta alla rottura dell' equilibrio fra distruzione e neoformazione ossea che è alla base della integrità scheletrica. In questa neoplasia dovuta alla espansione, nel midollo osseo, di plasmacellule tumorali (MMPCs) si realizza una complessa interazione fra microambiente midollare e plasmacellule che sostiene la crescita neoplastica, la chemioresistenza ed è alla base della malattia ossea. Cellule stromali (mesenchimali, dendritiche, adipociti), matrice extracellulare, linfociti T, osteoblasti ed osteoclasti interagiscono con le MMPCs creando un complesso network citochinico. Nel MM l'equilibrio fra RANKL (receptor activator of NK-kB ligand) promotore della attività osteoclastica ed osteoprotegerina (OPG, fattore che impedisce il legame di RANKL al recettore RANK sugli osteoclasti) è alterato a favore di RANKL. MMPCs e cellule stromali midollari (BMSC) secernono RANKL ed Il-6 che, a sua volta, favorisce l'espressione dei recettori RANK sugli osteoclasti. Nel plasma midollare dei pazienti i livelli di RANKL sono significativamente più alti rispetto ai controlli. Nei topi trattati con osteoprogesterina si rileva un ridotto riassorbimento osseo ma anche un effetto inibente sulla crescita del MM. Dati clinici suggeriscono un effetto anti-tumorale dei bifosfonati in relazione alla loro attività anti-osteoclastica con interruzione del feedback positivo del microambiente midollare sulle MMPCs. I bifosfonati inibiscono la attività e differenziazione osteoclastica, riducendo il riassorbimento osseo ed il rischio di nuove lesioni osteolitiche. Ma nel MM si verifica anche una inibizione della differenziazione ed attività degli osteoblasti conseguente alla secrezione di fattori inibenti. La ricerca si è focalizzata proprio sulla interazione fra cellule mielomatose e microambiente che sostiene la crescita neoplastica favorendo al contempo la chemioresistenza. I nuovi farmaci biologici, immunomodulanti come talidomide e lenalidomide e gli inibitori del proteasoma come Bortezomib hanno un effetto pro- apoptotico sulle cellule neoplastiche ma anche favorente la regressione della malattia scheletrica (1-2). In pazienti trattati con bortezomib è stato dimostrato un recupero della funzionalità osteoblastica, incremento della fosfatasi alcalina ossea, riduzione dei prodotti del catabolismo del collagene ed incremento della densità minerale ossea (3). Bortezomib inibisce inoltre la produzione di DKK1, un fattore inibente la differenziazione ed attività degli osteoblasti. Un anticorpo monoclonale anti DKK1 (BHQ880), attualmente in studi di fase II nel MM ricaduto/refrattario (r/r MM), mostra una attività sinergica con Bortezomib riducendo l'attività di NK-KB, la produzione di IL-6, la proliferazione delle MMPCs interagendo sul network BMSC e favorendo la differenziazione osteoblastica. L'armamentario terapeutico per il MM va ampliandosi gradualmente con nuovi anticorpi monoclonali e farmaci, già in sperimentazione clinica, che intervengono in vari stadi del complesso network enzimatico e citochinico che è alla base di questa neoplasia. Denosumab, un anticorpo monoclonale anti –RANKL, che ha già dimostrato la sua efficacia nelle lesioni osteolitiche da tumori solidi, è attualmente in corso di valutazione nel MM in studi di fase III. Elotuzumab, un anticorpo monoclonale anti-CS1 (una integrina espressa dalle BMSC), è impiegato in associazione con lenalidomide e desametazone in uno studio di fase III. Elotuzumab interviene inibendo il legame fra cellule stromali e MMPCs. Una alternativa alla inibizione del proteasoma per bloccare la proteolisi intracellulare e esercitare una azione citotossica è rappresentata dagli inibitori della istone deacetilasi (HDACs). Gli HDACs sono responsabili della de-acetilazione degli istoni con conseguente inibizione della trascrizione genica. Nel MM è di particolare interesse l'HDAC6 per il suo ruolo nella formazione degli aggresomi, un meccanismo cellulare di escape alla attività di bortezomib. Vorinostat e panobistat , inibitori della istone-deacetilasi, sono impiegati in associazione con bortezomib e desametazone in studi di fase II-III nel r/r MM. La ricerca di base ha ampliato notevolmente le conoscenze sulla biologia del MM.

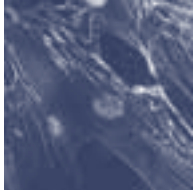
Bibliografia

Raje N, Roodman GD. Advances in the biology and treatment of bone disease in multiple myeloma. Clin Cancer Res 2011;17:1278-1286
Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. N Engl J Med 2011;364:1046-1060
Anderson K. The 39th David A. Karnofsky Lecture: Bench-to-Bedside Translation of Targeted Therapies in Multiple Myeloma Journal of clinical Oncology, 2012:445-452

LA RICERCA BIOMEDICA IN ESA

V. Cotronei
ESA Human Space Flight & Operations Directorate

L'Agenzia Spaziale Europea (ESA) nell'ambito delle attività del "Directorate of Human Space Flight and Operations" ha, tra gli altri, il compito di promuovere, definire e gestire il programma europeo delle scienze fisiche e biomediche nello spazio. Il programma European Life and Physical Sciences Programme in Space (ELIPS) dell'ESA è un programma di ricerca e sviluppo tecnologico finalizzato, per la parte biomedica, a rendere possibile la presenza dell'uomo nello spazio e al tempo stesso contribuire al miglioramento della nostra vita sulla Terra. Per raggiungere questi obiettivi ESA promuove la cooperazione internazionale, il coordinamento nello sviluppo di strumentazione dedicata e delle risorse di utilizzazione della International Space Station (ISS). Il programma sfrutta le diverse piattaforme sperimentali incluse le Ground-based research facilities per esplorazione umana (Mars500, Concordia, Bed Rest, Acceleratori), le Piattaforme Non-ISS (Drop Tower, Parabolic Flights and Sounding Rockets) e la ISS con il Laboratorio Columbus ed i laboratori dei partner (collaboration agreements).
Il programma opera da circa 10 anni favorendo l'integrazione di gruppi e competenze a livello europeo ed internazionale in sinergia con i programmi nazionali. Le attività comprendono studi di breve e lungo termine nonché lo sviluppo di prodotti tecnologici.
Nell'ambito delle Scienze della Vita la parte biologica guarda agli effetti della microgravitá sui processi fondamentali nelle cellule vegetali ed animali mentre la parte di fisiologia umana guarda alla comprensione delle alterazioni che l'ambiente spaziale esercita sui diversi organi e sistemi ed allo sviluppo di adeguate contromisure atte a contrastarle. I risultati guardano non solo alla diagnostica e terapia come ricadute a Terra ma anche e soprattutto alla preparazione di missioni di lunga durata che siano sicure per l'astronauta.
Tra le maggiori e non ancora pienamente risolte problematiche del volo spaziale sono da annoverare l'atrofia muscolare e la perdita di massa ossea. Quest'ultima in microgravità è stata documentata sin dagli anni 60. Al fine di contribuire fattivamente alla risoluzione di queste problematiche, ESA ha selezionato e condotto, nel corso del tempo, diversi esperimenti dedicati allo studio del sistema muscoloscheletrico ed allo sviluppo di contromisure atte a contrastare l'effetto del volo spaziale. Tra questi sono in particolare da menzionare il progetto Eristo, i progetti SOLO, EDOS, Osteogenic cells e Fish µ-genomics ma anche le simulazioni a terra effettuate con la metodica del Bed Rest con i progetti MEP e MNX.



LA BIOLOGIA DELLA MICROGRAVITÀ

F. Saverio Ambesi-Impiombato
Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche, Università degli Studi di Udine, Udine

Lo Spazio è la Nuova Frontiera dell'Umanità. La sua esplorazione è iniziata 60 anni fa, con il lancio dei primi satelliti orbitanti. Nel 1969 l'Uomo è atterrato sulla Luna e nel 1995 l'Astronauta russo Valeri Polyakov è rimasto nello Spazio per ben 437 giorni. La Stazione Spaziale Internazionale (ISS), completata in questi ultimi anni, è la più grande e complessa manifattura della Storia umana. Ma ora, dopo questa prima fase "eroica", in cui tra l'altro occorre ricordare che l'Italia ha svolto un ruolo di protagonista, l'avvio della "seconda fase" di esplorazione umana dello Spazio profondo (basi permanenti sulla Luna, esplorazione di Marte, ecc.) è rallentata a causa dei costi, ma anche dei rischi conseguenti all'esposizione prolungata a) alla microgravità e b) alle radiazioni spaziali, non schermate dall'atmosfera e dal campo magnetico terrestre. La Vita sulla Terra è nata e si è evoluta, nel corso di milioni di anni, senza essere mai esposta a queste due condizioni. L'osteoporosi e i danni da radiazioni sono oggi potenziali "show-stoppers" per l'esplorazione umana dello Spazio profondo.

D'altro canto questa seconda fase è forse procrastinabile, ma è comunque inevitabile, per la natura stessa dell'Uomo che non ha mai cessato di esplorare l'Ignoto anche a costo di rischi estremi. Basti pensare alla scoperta delle Americhe, alla conquista dei Poli Nord e Sud, dell'Everest e delle profondità oceaniche. Inoltre, secondo Steven Hawkins la Specie umana potrà evitare l'estinzione, inevitabile destino di tutte le Specie viventi sulla Terra, soltanto colonizzando altri Pianeti.

In questo scenario, la Ricerca biomedica spaziale rappresenta l'unica soluzione per i problemi della Salute e della Sicurezza degli Astronauti. Grazie all'opera di coordinamento sviluppata recentemente dall'Agenzia Spaziale Italiana (ASI), la Comunità Scientifica e Industriale italiana che fa capo alla "Italian Society for Space Biomedicine and Biotechnology", è oggi di riconosciuta eccellenza internazionale ed è pronta a contribuire significativamente a questa sfida. Negli ultimi anni essa ha ottenuto risultati scientifici di rilievo e trasferimenti tecnologici ad alto potenziale utilizzando:

- numerose missioni spaziali a bordo di Palloni, Razzi Sonda, Voli parabolici, Space Shuttle e ISS
- valide strategie alternative a Terra, come simulatori di microgravità (Clinostati, RPM o Random Positioning Machine), simulatori di ipergravità (centrifughe), e radiazioni ad alta energia equivalenti per quanto possibile a quelle Spaziali, ottenibili in acceleratori di particelle.

È impossibile in questa sede descrivere, o anche soltanto citare, l'enorme mole di risultati pubblicati in questo campo. Ci si limita quindi a menzionare qui di seguito soltanto i principali sistemi in cui sono state dimostrate profonde modificazioni chiaramente dovute all'ambiente Spaziale, a loro volta causate da alterazioni cellulari e molecolari oggi solo in parte chiarite, comprendenti: apoptosi, alterazioni del citoscheletro, inibizione della crescita cellulare, danni da radicali liberi e aumento della frequenza di mutazioni (in parentesi, la condizione ambientale "spaziale" maggiormente responsabile):

- Sistema Immunitario e Risposta infiammatoria: depressione (microgravità, radiazioni);
- Rigenerazione Tissutale, Neoangiogenesi: compromissione (microgravità, radiazioni);
- Sistema Circolatorio: variazioni nella distribuzione della massa sanguigna (microgravità);
- Sistema Riproduttivo: depressione, alterazioni cromosomiche, infertilità (microgravità, radiazioni);
- Sistema Osseo, il sistema biologico di specifico interesse in questo Congresso.

In quest'ultimo la perdita di densità ossea è estremamente significativa, dell'ordine di 1-2 % per ogni mese di permanenza nello Spazio. Questo importante effetto sembra dovuto alla mancanza di "stress" sulle ossa conseguente all'assenza del carico in microgravità. Ciò comporta un alterato equilibrio tra i meccanismi di demolizione e ricostruzione dell'osso, quest'ultimo probabilmente alterato anche dalle radiazioni. La perdita di minerale osseo nello Spazio determina quindi una condizione di osteoporosi e potenzialmente di calcolosi renale, circa 10 volte più velocemente che a Terra, nell'invecchiamento o in patologie specifiche. Questa condizione, tra l'altro difficilmente reversibile, espone gli astronauti ad aumentato rischio di fratture. Essa deve quindi essere risolta o significativamente mitigata per affrontare in sicurezza lunghe missioni con equipaggi umani.

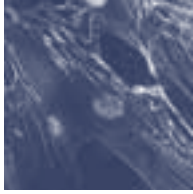
Concludendo, la "Biologia della Microgravità" è una nuova pagina della Biologia. La Scienza della Fisiopatologia Spaziale, a livello molecolare, cellulare di organo o di sistema, è oggi ancora agli albori. Tre considerazioni rendono particolarmente interessanti le attuali ricerche in questo settore:

- la Microgravità e la Radiazioni Spaziali rappresentano nuove variabili per mezzo delle quali è possibile esplorare nuove risposte in sistemi biologici già ben studiati e caratterizzati a Terra;
- la Ricerca Biomedica spaziale è, e sarà sempre più, fonte di nuove conoscenze che permetteranno di sviluppare "contromisure" biotecnologiche, efficaci per la Salute e la Sicurezza degli Astronauti impegnati in missioni di lunga durata ("ritorni" spaziali);
- i risultati di queste Ricerche sono applicabili a Terra, per la Salute e la Sicurezza di chi vive e lavora in ambienti "estremi" e, come capita spesso, di tutta l'Umanità ("ricadute" terrestri).

THE BED REST AS A MODEL FOR STUDIES ON MICROGRAVITY

D. Felsenberg

ABSTRACT NON PERVENUTO



IL PROGETTO “FRACTURE UNIT” DI ORTOMED

F. Conti[1], P. Piscitelli[2], M. L. Brandi[2]
[1]Università degli Studi di Roma “La Sapienza”, [2]Università degli Studi di Firenze

Il principio alla base del concetto di unità di frattura consiste nell’ottimizzare in maniera collaborativa l’intervento delle diverse figure professionali e strutture coinvolte nella gestione del paziente fratturato (anziano o giovane con gravi fattori di rischio per osteoporosi), allo scopo di aumentare la percentuale di pazienti con fragilità ossea che ricevano adeguato inquadramento clinico, trattamento e follow up.
I modelli di “fracture unit” già sperimentati in altri paesi hanno dimostrato un effetto positivo e misurabile in termini di riduzione delle complicanze post-fratturative, mortalità, durata del ricovero e necessità di ulteriori ospedalizzazioni. Sono stati proposti percorsi strutturati e modelli organizzativi, tra i quali quello che ha mostrato maggiore funzionalità è stato il “Fracture Liason Service” che ha portato il livello di applicazione delle linee guida dal 20% all’85-90%. Questo modello di intervento ha dimostrato inoltre di essere “cost-effective” permettendo un risparmio sui costi sanitari. Tale risparmio dovrebbe tuttavia essere calcolato in base ad una serie di parametri variabili nelle diverse nazioni, come il costo della terapia farmacologica, del personale sanitario ecc.
In questo ambito è stato avviato il progetto “Fracture Unit”, uno studio multicentrico di intervento clinico cui partecipano otto centri distribuiti sul territorio nazionale, che si propone l’obbiettivo di migliorare in termini qualitativi e quantitativi la gestione del paziente fratturato. Lo studio consta di tre fasi, una prima fase di analisi della gestione clinica, una seconda di implementazione, una terza conclusiva in cui vengono valutati i risultati dei processi di implementazione attuati.
La prima fase consisterà nell’analizzare e fotografare nelle differenti realtà dei centri partecipanti le modalità di gestione clinica dei pazienti che subiscono una frattura osteoporotica, in particolare il numero di pazienti con frattura da fragilità per i quali viene attivato un percorso diagnostico-terapeutico specifico che includa indagini di approfondimento bioumorali e strumentali e prescrizione della terapia antifratturativa più appropriata.
Nella seconda fase ciascun centro attuerà delle strategie per :
• aumentare il numero dei pazienti con frattura da fragilità che vengano inquadrati dal punto di vista diagnostico
• ottimizzare il percorso assistenziale, includendo oltre al trattamento ortopedico delle fratture, la valutazione di aspetti clinici (comorbidità), strumentali (DEXA e morfometria vertebrale) e del metabolismo fosfo-calcico
• incrementare il numero di pazienti che riceve una adeguata prescrizione di terapia antifratturativa e supplementazione con calcio e vitamina D
• sviluppare degli interventi mirati a migliorare aderenza e persistenza ai trattamenti farmacologici e assicurare il follow-up
Ciascun centro sarà autonomo nella scelta della strategia di implementazione della gestione clinica.
Tutti i centri rivolgeranno la loro attenzione ai soggetti di età > 65 aa che abbiano subito una recente frattura osteoporotica di femore. Alcuni centri includeranno anche coloro che abbiano subito una frattura osteoporotica maggiore (vertebre, radio, omero), sviluppando adeguate strategie di “case finding”.
Nella terza fase, dopo 12 mesi di attività, verrà ripetuta l’analisi iniziale e sarà possibile confrontare l’efficacia degli interventi attuati, i costi sostenuti, la fattibilità nelle diverse realtà territoriali.
I risultati preliminari ottenuti in alcuni dei centri confermano come interventi mirati alla ottimizzazione dei percorsi clinici siano necessari ed utili per migliorare la gestione clinica dei pazienti con fragilità ossea, contribuendo alla riduzione del rischio fratturativo.

OBESITÀ E RISCHIO DI FRATTURA

S. Gonnelli, C. Caffarelli, R. Nuti
Dipartimento di Medicina Interna Scienze Endocrino-Metaboliche e Biochimica, Università degli Studi di Siena

L'osteoporosi e l'obesità sono attualmente considerati due tra i principali problemi di salute pubblica nel mondo. L'obesità è una condizione spesso associata a altre patologie quali le malattie cardiovascolari, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, l'insufficienza respiratoria, l'artrosi ed alcuni tipi di tumore. Invece l'obesità sembra svolgere un ruolo protettivo nei confronti dell'osteoporosi e per molto tempo abbiamo considerato l'obesità e l'osteoporosi come due patologie alternative. Questa opinione era basata soprattutto sull'osservazione che i soggetti eccessivamente magri hanno un rischio aumentato di andare incontro a osteoporosi ed a fratture da fragilità. Infatti la maggior parte degli studi hanno riportato che i soggetti con un BMI normale o elevato hanno un rischio inferiore di andare incontro a fratture vertebrali e non vertebrali rispetto a quelli con un BMI ridotto. In realtà non esistono molti dati in letteratura riguardo alle modificazioni scheletriche a cui vanno incontro i pazienti obesi. Recentemente però alcuni studi hanno dimostrato che la presenza di massa grassa non sembra avere un effetto protettivo nei confronti dell'osteoporosi e dell'incremento del rischio di fratture. Infatti è stato osservato che un eccessivo accumulo di grasso viscerale ha un effetto negativo sul contenuto minerale osseo e sulla fragilità ossea. In particolare, alcuni studi hanno trovato un incremento del BMI può avere un effetto protettivo o neutro per quanto riguarda il rischio di frattura, mentre nei casi di obesità severa (BMI > 40), l'incremento del BMI si associa ad un incremento del rischio di andare incontro a fratture da fragilità. Il tessuto adiposo, ritenuto in passato un tessuto di deposito, viene oggi considerato un organo endocrino e riveste un ruolo fondamentale nella secrezione di fattori ormonali e citochine che agiscono sia con un meccanismo endocrino che paracrino. In particolare il tessuto adiposo nell'uomo secerne elevate quantità di TNF-alfa e di IL-6 che sono considerati anche potenti stimolatori del riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti. Inoltre, alcune citochine, quali la leptina e l'adiponectina, prodotte prevalentemente dal tessuto adiposo, sembrano influenzare sia il BMD che i markers di turnover osseo.

Inoltre alcuni importanti studi, condotti su modelli animali, ma tendenzialmente confermati anche nell'uomo, hanno dimostrato che anche lo scheletro ha una importante funzione endocrina capace di influenzare tessuti extrascheletrici. L'azione endocrina dell'osso è mediata soprattutto dall'osteocalcina decarbossilata che viene liberata durante il riassorbimento osseo ed è in grado di indurre un aumento della secrezione insulinica, una riduzione della glicemia, un aumento della sensibilità all'insulina, in aumento del consumo energetico con riduzione del grasso viscerale e, nel maschio, anche un aumento della produzione di testosterone da parte del testicolo agendo sulle cellule di Leydig.

In conclusione, anche se attualmente non esiste un accordo sui rapporti tra la massa grassa e il contenuto minerale osseo, lo studio delle relazioni tra tessuto adiposo e tessuto osseo dovrebbe permettere di chiarire alcuni meccanismi fisiopatologici che sono alla base sia dell'obesità che dell'osteoporosi. La definizione di tali meccanismi potrebbe rappresentare la base per lo sviluppo di innovativi approcci terapeutici sia per l'osteoporosi che per l'obesità.

IL MUSCOLO COME ORGANO ENDOCRINO

A. Pratesi, F. Tarantini, M. Di Bari
Unità Funzionale di Gerontologia e Geriatria, Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, Università degli Studi di Firenze

Il trofismo e l'efficienza contrattile del muscolo scheletrico dipendono dal complesso equilibrio tra fattori anabolici e catabolici, quali stimoli meccanici, nervosi ed endocrini che, tutti strettamente intercorrelati, dipendono a loro volta da sesso, età, stato nutrizionale e livello di attività fisica. Con l'invecchiamento, questo equilibrio si va progressivamente deteriorando, così che in età avanzata il muscolo scheletrico ha una massa ridotta, presenta una più estesa infiltrazione lipidica e sviluppa una forza minore per unità di volume: nell'insieme, queste variazioni età-dipendenti costituiscono la così detta sarcopenia, che ha un ruolo centrale nel declino fisico-funzionale dell'età geriatrica (1). Comprendere i meccanismi che inducono la sarcopenia e riuscire a prevenirli o contrastarli può, dunque, contribuire grandemente alla prevenzione della disabilità e, probabilmente, anche della mortalità nell'anziano.
Se è da molto tempo ben noto che il muscolo scheletrico rappresenta il bersaglio di numerosi ormoni, solo da pochi anni è stato dimostrato il suo ruolo come organo secretore di peptidi ad azione autocrina, paracrina o endocrina, denominati "miochine" e largamente coinvolti nei processi infiammatori, fra i quali IL6, IL8, IL15, Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) e leukaemia inhibitory factor (LIF) (2). L'inattività fisica sposta in senso pro-infiammatorio l'equilibrio tra queste sostanze, favorendo il circolo vizioso della sarcopenia, l'accumulo di adipe – soprattutto quello viscerale – e lo sviluppo di malattie cardiovascolari, diabete mellito di tipo 2, cancro, demenza e depressione, secondo quello che è stato definito "the diseasome of physical inactivity" (Figura) (3).

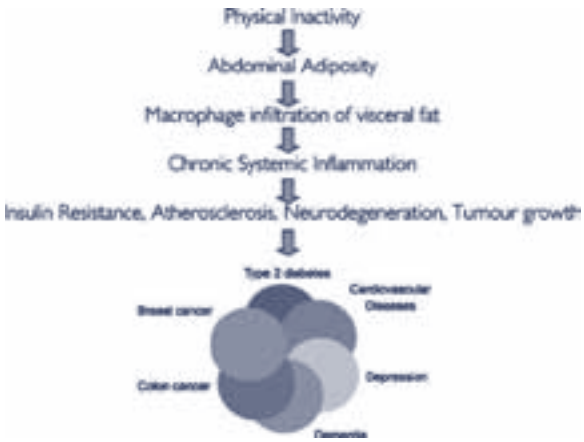


Figura. Costituenti e ipotesi patogenetica del "diseasoma of physical inactivity".

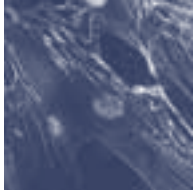
Bibliografia
1. Evans WJ. What is sarcopenia? J Gerontol A.Biol.Sci.Med Sci. 1995; 50 Spec No:5-8.
2. Brandt C, Pedersen BK. The Role of Exercise-Induced Myokines in Muscle Homeostasis and the Defense against Chronic Diseases. J Biomed Biotechnol. 2010; 2010: 520258.
3. Pedersen BK. The diseasome of physical inactivity- and role of myokinesin muscle – fat cross talk. J Physiol. 2009;587:5559–5568.

CROSS-TALK TRA OSSO E TESTICOLO

C. Krausz
Unità di Andrologia, Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università degli Studi di Firenze

Fino ad un recente passato l'unica relazione conosciuta tra funzione testicolare e quella ossea era riferita all'azione anabolica del testosterone sull'osso. Infatti, tra le cause di osteopenia/osteoporosi possiamo annoverare le testiculopatie dovute alla sindrome di Klinefelter e all'ipogonadismo ipogonadotropo congenito o acquisito. Un calo della densità minerale ossea si può osservare anche nel "Late Onset Hypogonadism" –una condizione caratterizzata da bassi livelli di testosterone legata all'età- sottolineando ulteriormente l'importanza di questo steroide sessuale per la salute ossea. Tuttavia, recenti studi hanno suggerito che gli effetti negativi della disfunzione testicolare sull'osso non sono mediati esclusivamente dal deficit di testosterone. E' stato riportato che un altro prodotto ormonale delle cellule di Leydig, l'Insulin Like Factor 3 (INSL3), potrebbe avere un ruolo non solo nella discesa del testicolo ma anche nel metabolismo osseo. La produzione di questo ormone proteico analogamente al Testosterone è sotto il controllo del LH e agisce sul suo recettore di membrana, RXFP2. E' stato ipotizzato che i livelli circolanti di questo ormone fosse un marcatore più precoce di danno testicolare rispetto alla riduzione del testosterone. Sia dati sui modelli animali (topi knock out per il recettore Rxfp2) che lo studio della densità minerale ossea nei portatori di mutazioni del gene RXFP2 hanno dimostrato una ridotta massa ossea. Le cellule "target" dell'INSL3 sarebbero gli osteoblasti e l'ormone INSL3 ne regolerebbe il differenziamento e la funzione attraverso attivazione di numerosi geni specifici. Nel 2012, uno studio di popolazione "European Male Aging Study", ha rilevato un'associazione tra i livelli circolanti di testosterone e quelli della 25(OH)vitamina D, dimostrando un'alta prevalenza di deficienza di vitamina D non solo nei casi francamente patologici di ipogonadismo, ma anche nel cosiddetto ipogonadismo compensato (o subclinico), rappresentato da livelli normali di testosterone con LH elevato. In uno studio recente del gruppo di Padova (1), è stato dimostrato che nei soggetti con ipogonadismo primario grave senza alterazioni di rilievo dei livelli di Testosterone ma con elevati livelli di LH, la prevalenza di ipovitaminosi D e di ridotta densità minerale ossea è molto alta. Anche in questo caso sarebbe coinvolta la cellula di Leydig, nella quale si esprime l'enzima CYP2R1, il maggior responsabile della idrossilazione in posizione 25 della vitamina D. Grazie alle ricerche suddette, possiamo quindi concludere che sebbene il testosterone rimanga l'attore principale dell'interazione testicolo versus osso, esso probabilmente agisce in concerto con altri fattori Leydigiani, come INSL3 e l'enzima CYP2R1.
Esiste un'interazione osso versus testicolo? La risposta a questa domanda deriva da uno studio del 2012 (2), che dimostra come l'osteocalcina prodotta dagli osteoblasti possa regolare anche la produzione di testosterone e quindi possa giocare un ruolo anche nella fertilità. L'osteocalcina agirebbe sulle cellule di Leydig attraverso un recettore di membrana appartenente alla classe delle proteine G, chiamato GPRC6A.
Grazie all' intensa ricerca svolta negli ultimi 5 anni, è evidente che esiste un complesso cross talk bidirezionale tra testicolo e osso (3). Le suddette osservazioni hanno implicazioni sia per quanto riguarda la ricerca di base che gli aspetti clinici/terapeutici dell'infertilità maschile e dell'osteopenia/osteoporosi.

Bibliografia:
1) Foresta C, Strapazzon G, De Toni L, Perilli L, Di Mambro A, Muciaccia B, Sartori L, Selice R. Bone mineral density and testicular failure: evidence for a role of vitamin D 25-hydroxylase in human testis. J Clin Endocrinol Metab. 2011 96(4):E646-52.
2) Oury F, Sumara G, Sumara O, Ferron M, Chang H, Smith CE, Hermo L, Suarez S, Roth BL, Ducy P, Karsenty G. Endocrine regulation of male fertility by the skeleton. Cell. 2011;144(5):796-809.
3) Oury F. A crosstalk between bone and gonads. Ann N Y Acad Sci. 2012;1260:1-7.



COMPLICANZE OSSEE NELL'IPOPARATIROIDISMO

C. Marcocci
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

Il deficit cronico di paratormone (PTH), indipendentemente dalla sua etiologia, determina profonde modificazioni a livello scheletrico. Il PTH ha un ruolo chiave nella regolazione del rimodellamento osseo. Una riduzione o assenza del PTH determina inizialmente una riduzione del riassorbimento osseo e poi anche della neoformazione, con un bilancio netto finale a favore di quest'ultima con incremento nel tempo della densità minerale ossea (BMD), sia a carico dell'osso trabecolare che corticale. Questo dato è stato confermato anche utilizzando la tomografia periferica computerizzata (peripheral quantitative computed tomography, pQCT) a livello del radio ditale (osso trabecolare) e del terzo medio (osso corticale). Ad ambedue i livelli è stato anche rilevato un aumento dell'area ossea totale, dello spessore corticale e del volume dell'osso trabecolare.
Studi istomorfometrici hanno confermato questi rilievi. L'aumento del volume dell'osso trabecolare è dovuto ad un aumento dello spessore delle trabecole e non del loro numero e dello spazio intertrabecolare. L'aumentato spessore corticale si accompagna ad una riduzione della porosità, peraltro non significativa rispetto ai controlli. L'istomorfometria ha consentito anche una valutazione dell'attività di rimodellamento: la superficie osteoide e la velocità di formazione ossea risultano ridotte in tutti i distretti esaminati. La riduzione della velocità di formazione ossea è dovuta ad un decremento sia delle superfici mineralizzate che della velocità di apposizione minerale.
Queste osservazioni sono state recentemente confermate utilizzando la microtomografia (micro-computed tomography, μCT).
Non sono disponibili dati sull'incidenza di fratture nell'ipoparatiroidismo, data la rarità di questa condizione. E' stata descritta una relazione a "U" tra il turnover osseo ed il rischio di frattura e pertanto è ipotizzabile che il turnover osseo nettamente ridotto nell'ipoparatiroidismo cronico possa incrementare il rischio di frattura.

LE MERAVIGLIE DELLA VITAMINA D

C. Di Somma, L. Vuolo, A. Colao
Dipartimento di Endocrinologia ed Oncologia Molecolare e Clinica, Università Federico II Napoli

Il termine vitamina D si riferisce ad un gruppo di pro-ormoni liposolubili ed ai rispettivi metaboliti. Le principali forme presenti in natura sono: la vitamina D2 o ergocalciferolo, di derivazione vegetale; la vitamina D3 o colecalciferolo, di origine endogena nell'animale, sintetizzata a livello cutaneo in risposta all'irradiazione solare, in particolare alle radiazioni ultraviolette-B (UVB). Pochi sono gli alimenti che contengono quantità significative di vitamina D, la forma più rappresentata nell'uomo è la vitamina D3, derivante dall'esposizione della cute alla luce solare. Il ruolo tradizionalmente riconosciuto del calcitriolo consiste nella regolazione dell'omeostasi calcio-fosforica e conseguentemente del metabolismo osseo. In aggiunta ai precedenti, più recentemente, sono stati riconosciuti una serie di effetti "non calcemici" della vitamina D. L'attività biologica della vitamina D si esplica attraverso il legame al vitamin D receptor (VDR), ed al Retinoid X receptor-a (RXR-a), presenti nel nucleo di svariati tipi cellulari. Il VDR è un recettore intranucleare in grado di legare specifiche sequenze del DNA (VDR response elements), regolando la trascrizione di più di 60 geni appartenenti a differenti linee cellulari. La vitamina D, pertanto, non regola soltanto il metabolismo minerale ma influenza i processi di proliferazione, differenziazione ed adesione cellulari, la fisiologia cardiovascolare, le funzioni immunitarie, la carcinogenesi. Negli ultimi 10-15 anni si è infatti rafforzata l'evidenza dell'associazione tra bassi livelli di vitamina D con l'insorgenza e la progressione di una serie di malattie quali l'ipertensione arteriosa e la malattia cardiovascolare, le affezioni autoimmunitarie, il diabete mellito tipo 1 e 2, le disfunzioni neuromuscolari, il cancro.

Vitamina D e apparato cardiovascolare. Insufficienti livelli di vitamina D sono associati con aumentato rischio di infarto miocardico e di mortalità per patologie cardiovascolari. I meccanismi responsabili suggeriti per spiegare tale associazione sono svariati, nel complesso gli studi ad oggi disponibili mostrano che il pathway vitamina D/VDR eserciti un diretto effetto anti- ipertrofico sul miocardio. In modelli sperimentali, il deficit di vitamina D attiva il sistema renina-angiotensina, stimola le citochine pro-infiammatorie, promuove la proliferazione dei cardiomiociti [1].

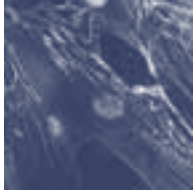
Vitamina D e sistema immunitario. L'evidenza che la maggior parte delle cellule immunitarie quali macrofagi, linfociti T e B, neutrofili e cellule dendritiche esprimano il VDR, ha suggerito l'idea che la vitamina D potesse svolgere azioni pleiotropiche sul sistema immunitario innato ed acquisito. Diversi studi mostrano infatti un'associazione tra i polimorfismi del VDR (il cui gene è localizzato sul cromosoma 12q12-q14) e malattie autoimmunitarie.[2].

Vitamina D e cancro. La vitamina D agisce come fattore di trascrizione in grado di influenzare i meccanismi centrali della tumorigenesi: inibisce la proliferazione, promuove la differenziazione cellulare e l'apoptosi. Dati biologici ed epidemiologici rilevano gli effetti protettivi della luce solare e di alti livelli sierici di vitamina D su svariati istotipi tumorali. A supporto di tale dato studi genetici hanno confermato una significativa relazione tra melanoma, carcinoma prostatico, mammario, renale, con il riscontro di specifici polimorfismi (Fok1, Bsm1, Taq1) del VDR [3].

Da quanto esposto risulta chiaro che l'estensione del campo di azione della vitamina D ben oltre il metabolismo minerale osseo, appare ad oggi molto promettente per il potenziale ruolo preventivo e/o terapeutico della vitamina D stessa nelle più svariate patologie, sebbene ancora manchino adeguati studi prospettici interventistici che confermino tale potenziale

Bibliografia

1. Kestenbaum B, Katz R, de Boer I, Hoofnagle A, Sarnak MJ, Shlipak MG, Jenny NS, Siscovick DS. Vitamin D, parathyroid hormone, and cardiovascular events among older adults. J Am Coll Cardiol. 2011 Sep 27;58(14):1433-41.
2. Kriegel MA, Manson JE, Costenbader KH. Does vitamin D affect risk of developing autoimmune disease?: a systematic review. Semin Arthritis Rheum. 2011 Jun;40(6):512-531.
3. Vuolo L, Di Somma C, Faggiano A, Colao A. Vitamin D and cancer. Front Endocrinol (Lausanne). 2012;3:58.



IL CONTRIBUTO DELL'OSSO CORTICALE E TRABECOLARE ALLA RESISTENZA SCHELETRICA: NUOVE EVIDENZE CLINICHE CON DENOSUMAB

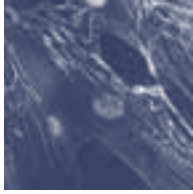
G. Iolascon, R. Napolano, M. Gioia, A. Moretti, F. Gimigliano
C.R.O.M.O. Centro Ricerche su Osteoporosi e Malattie dell'Osso
Dipartimento di Scienze Ortopediche, Traumatologiche, Riabilitative e Plastico-Ricostruttive - Seconda Università di Napoli

L'osso corticale e trabecolare vanno incontro ad un processo continuo ed equilibrato di rimodellamento strutturale con lo scopo principale di preservarne le proprietà biomeccaniche. E' noto, infatti, che tutti i materiali vanno incontro ad un processo di invecchiamento che è caratterizzato essenzialmente da modifiche della rigidità (stiffness), della capacità di assorbire gli stress (toughness) e quindi in ultima analisi della resistenza meccanica (strength).
Il rimodellamento osseo avviene ad opera di unità multicellulari che lavorano in sequenza in determinati microdistretti dello scheletro. In particolare gli osteoclasti procedono al riassorbimento dell'osso mentre gli osteoblasti ne riformano più o meno la stessa quantità immediatamente dopo.
Uno squilibrio in questo processo, che favorisce il riassorbimento osseo, si traduce in una perdita quantitativa di tessuto osseo ed in una alterazione qualitativa della microarchitettura scheletrica, come è possibile vedere in condizioni cliniche quali l'osteoporosi, l'artrite reumatoide e le metastasi ossee.
Attualmente sono disponibili terapie farmacologiche per prevenire o invertire l'eccessivo riassorbimento osseo attraverso l'inibizione degli osteoclasti. I bisfosfonati azotati costituiscono ancor'oggi il gold standard della terapia anti-riassorbitiva. Essi si legano ai cristalli di idrossiapatite con alta affinità. Il complesso idrossiapatite/bisfosfonato viene fagocitato dall'osteoclasta durante la fase di riassorbimento ed il bisfosfonato azotato, non digeribile dagli enzimi lisosomiali, andrà ad agire inibendo la via metabolica del mevalonato, la stessa che porta alla sintesi del colesterolo endogeno, con blocco della produzione di alcune piccole proteine e conseguente innesco dell'apoptosi dello stesso osteoclasta. In tal modo si realizza una riduzione marcata del riassorbimento osseo, alla quale conseguirà come effetto del coupling, una successiva riduzione dell'apposizione di nuovo osso. Per le caratteristiche farmacocinetiche i bisfosfonati si distribuiscono elettivamente nelle lacune di riassorbimento presenti soprattutto nell'osso trabecolare ed in quantità ridotta a livello dell'osso compatto laddove esercitano un'azione quantitativamente inferiore. Per questo motivo i bisofosfonati hanno un'attività antifratturativa minore sul rischio di fratture dell'osso compatto, soprattutto a livello del radio.
Un nuovo approccio, mirato anch'esso alla inibizione dell'attività osteoclastica e quindi del riassorbimento osseo, è rappresentato dalla inibizione del RANKL. Quest'ultimo è uno dei principali mediatori di stimolazione dell'attività degli osteoclasti ed è essenziale anche per la loro formazione e sopravvivenza. Inoltre, la distribuzione tipica di un anticorpo monoclonale ne consente l'attività sia a livello dell'osso trabecolare che compatto.
Negli studi controllati con placebo della durata fino a 3 anni il Denosumab riduce il rischio di frattura della colonna vertebrale, dell'anca e di altre sedi non vertebrali in donne in post-menopausa.
I risultati hanno mostrato una riduzione del rischio relativo di nuove fratture vertebrali del 68% ($p<0,001$) nel gruppo trattato con denosumab nei confronti del gruppo trattato con placebo. Il gruppo trattato presentava inoltre anche una significativa riduzione dell'incidenza di fratture non vertebrali (riduzione del rischio relativo del 20%, $P=0,01$) e di fratture femorali (riduzione del rischio relativo del 40%, $P=0,04$).
Per quanto riguarda la preservazione delle proprietà meccaniche dell'osso nei pazienti sottoposti a terapia con denosumab alcuni studi hanno mostrato che il farmaco migliora i parametri geometrici che sono associati alla resistenza dell'osso in siti corticali , trabecolari e misti del femore prossimale. Questi risultati sono coerenti con le potenzialità di Denosumab di migliorare la resistenza ossea e le proprietà meccaniche e, infine, con il suo effetto sulla riduzione dell'incidenza di fratture vertebrali e non vertebrali (compreso il radio).

QUALITÀ E RESISTENZA OSSEA: I VANTAGGI DELL'APPROCCIO OSTEOFORMATIVO

G. Iolascon , G Di Pietro, A. Capaldo, F. Luciano, L. Frizzi, F. Gimigliano
C.R.O.M.O. Centro Ricerche su Osteoporosi e Malattie dell'Osso
Dipartimento di Scienze Ortopediche, Traumatologiche, Riabilitative e Plastico-Ricostruttive - Seconda Università di Napoli

I farmaci per l'osteoporosi agiscono modificando il rimodellamento osseo attraverso un'inibizione del riassorbimento (antiriassorbitivi) oppure una stimolazione della neoformazione (farmaci anabolici). Il ranelato di stronzio presenta una doppia azione (inibizione del riassorbimento osseo e stimolazione della neoformazione). Lo stronzio è uno ione bivalente che esercita numerose azioni negli organismi viventi. Nella formulazione di stronzio ranelato (SR) risulta essere un farmaco antiosteoporotico a prevalente attività osteoformatrice caratterizzato da una modalità d'azione peculiare, poiché combina l'effetto di riduzione del riassorbimento osseo con quello di stimolazione della formazione di osso.
Lo stronzio attiva recettori specifici e aspecifici (come quelli per il calcio) presenti in particolare sulle membrane cellulari delle cellule della linea osteoblastica.
Diversi studi sperimentali su modelli animali o su colture cellulari hanno dimostrato che il ranelato di stronzio induce effetti positivi sulla osteoblasto genesi e sull'attività degli osteoblasti.
L'azione del ranelato di stronzio sugli osteoblasti è mediata dall'attivazione del CaSR con conseguente stimolazione di una cascata di segnali biologici di replicazione e di sopravvivenza per questa linea cellulare. Il ranelato di stronzio aumenta anche l'espressione di OPG e diminuisce quella del RANKL nelle cellule osteoblastiche, indipendentemente dalla fase di differenziazione degli osteoblasti.
Recenti studi hanno dimostrato che il ranelato di stronzio attiva il segnale Cn/NFATc1 in osteoblasti, con conseguente aumento della replicazione cellulare, induzione di espressione e l'attivazione di Wnt canoniche e non canoniche ,coinvolte nella osteoblastogenesi.
L'azione osteoformatrice e il conseguente miglioramento dei parametri di struttura ossea ottenuti con SR sono stati recentemente confermati in un grosso studio istomorfometrico comparativo verso alendronato su biopsie ossee. In tale studio SR ha dimostrato una capacità di formare osso nuovo significativamente maggiore rispetto ad alendronato in donne osteoporotiche in postmenopausa con un effetto aumentato nel periodo tra i 6 e i 12 mesi dall'inizio del trattamento. Dopo 6 mesi la superficie mineralizzata espressa come percentuale della superficie ossea totale (MS/BS) è risultata 2,94% nel gruppo trattato con SR e 0,20% nel gruppo trattato con alendronato con una differenza significativa di 2,73% tra i due gruppi ($p < 0,001$). Dopo 12 mesi la differenza tra i due gruppi è risultata ancora più marcata, pari a 4,65% ($p < 0,001$), con valori di MS/BS rispettivamente di 4,91% nel gruppo ranelato e 0,28% nel gruppo alendronato.
Studi preclinici e diversi case report hanno inoltre dimostrato come l'attività osteoformativa di SR produca un miglioramento nei processi di consolidazione delle fratture e di osteointegrazione di impianti associati ad un miglioramento della microarchitettura ossea.



TERAPIA OSTEOFORMATIVA: EBM NELLA PREVENZIONE DELLA CASCATA FRATTURATIVA

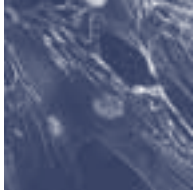
B. Frediani
Sezione di Reumatologia. Università di Siena

E' dimostrato che, oltre ad un effetto domino legato al rischio di ulteriori fratture dopo il primo evento fratturativo, esiste anche un effetto domino legato alla comorbilità ed alla perdita di recupero in termini di qualità di vita. E' inutile dire che tutto questo ha dei costi notevoli individuali, sociali ed economici. Di fronte a questa cascata, in cui quindi la fragilità è qualcosa di più ampio rispetto al pur grave problema osseo, i farmaci antiosteoporotici hanno dimostrato tutti di migliorare la qualità e l'attesa di vita in maniera significativa. Pertanto è ovvio che ci si ponga il problema di ottimizzarne l'utilizzo. Quando trattare innanzitutto? Sicuramente pazienti osteoporotici, quindi con t-score inferiore a -2,5 in almeno una sede scheletrica, oppure pazienti osteopenici (t-score fra -1 e -2,5) che abbiano almeno un fattore di rischio maggiore o due minori, oppure pazienti già fratturati o cortisonati (già da almeno 3 mesi o che si prevede che lo saranno) indipendentemente dalla massa ossea. Altrimenti può essere proponibile l'utilizzo degli algoritmi di rischio (FRAX o DeFRA) in tutti o solo nei pazienti osteopenici alla MOC. Quale farmaco utilizzare? Un recente aggiornamento delle Linee Guida Europee 2012 pubblicate da Kanis ha confermato che non tutti i farmaci prevengono la prima frattura o la rifrattura e che questo non sempre avviene in tutte le sedi scheletriche. Il Ranelato di Stronzio, insieme a Denosumab ed all'HRT ha le migliori performance da questo punto di vista e teniamo conto che l'HRT non è proponibile neanche come seconda scelta, nè a lungo per motivi di sicurezza. Una problematica riguarda l'efficacia in pazienti a diverso rischio, ad es gli ultra ottantenni o pazienti fra 50 è 60 anni in cui pochi farmaci hanno dati di efficacia. Il Ranelato di stronzio si è dimostrato efficace nel prevenire le fratture anche in queste due fasce di età sia a livello vetebrale che non vertebrale. In particolare negli anziani i dati sono convincenti e sono spiegabili per la dimostrata efficacia sia a livello della massa ossea trabecolare che corticale, come dimostrato con studi condotti con microTC, in cui il Ranelato di stronzio risultava vincente sull'alendronato. Peraltro uno studio ha dimostrato che l'effetto antifratturativo dello Stronzio Ranelato è indipendente dal rischio di frattura basale, valutato col FRAX. Per quanto riguarda l'osteoporosi del maschio i farmaci che hanno l'indicazione sono l'alendronato, il risedronato, lo zoledronato e recentemente lo stronzio ranelato. Con quest'ultimo farmaco, dopo due anni di terapia, il valore della BMD è aumentato significativamente rispetto al basale. Nei pazienti che avevano ricevuto SR, la BMD è aumentata del 9,8% a livello lombare, del 3,3% in corrispondenza del collo del femore e del 3,7% a livello dell femore totale. Nei pazienti trattati con SR è migliorata significativamente anche la qualità della vita. Durante lo studio si è verificato un numero ridotto di fratture, e l'incidenza di fratture vertebrali e non vertebrali era inferiore per i pazienti trattati con SR (5,8 e 3,5% vs. 7,8 e 4,6%, rispettivamente, per i pazienti trattati con il farmaco e i controlli). Per quanto tempo trattare? Motivi di sicurezza, ma soprattutto di dubbia efficacia ci fanno ritenere non opportuno proseguire la terapia con bisfosfonati oltre i 5 anni. In questi casi conviene passare ad un farmaco neoformatore oppure ad un altro antiriassorbitore. La terapia sequenziale con neoformatori ed antiriassorbitori è sicuramente una realtà quotidiana ma deve essere ancora ottimizzata per la durata dei cicli e per la selezione dei farmaci da utilizzare, così come alcuni dati recenti hanno riabilitato la possibilità di terapie di associazione che però attendono ulteriore validazione. Al contrario dei bisfosfonati, che tendono ad un plateau densitometrico dopo i 3 anni di terapia, il ranelato di stronzio ha dimostrato una persistenza anche a 10 anni degli incrementi densitometrici, così come l'incidenza di fratture vertebrali e non vertebrali negli anni 6-10 era simile a quella negli anni 0-5 ed era significativamente minore rispetto a quella di un gruppo di controllo ($p < 0,05$) sovrapponibile per rischio a quello trattato. In precedenza solo l'Alendronato aveva dimostrato efficacia antifratturativa a 10 anni, ma curiosamente solo a livello di fratture vertebrali cliniche, non a livello di quelle morfometriche, né femorali. Per quanto riguarda la sicurezza di impiego va ricordato la gran parte degli effetti collaterali delle terapie antifratturative è di scarso rilievo e che rarissimi (< 1/10.000) sono quelli di rilievo clinico, come le fratture atipiche o l'ONJ per i bisfosfonati od il tromboembolismo venoso e le reazioni da ipersensibilità per lo stronzio ranelato (peraltro non più frequenti che nel placebo in un ampio studio osservazionale condotto per 3 anni su 12.000 donne in postmenopausa), o le infezioni molto gravi come nel caso del denosumab.

PROTOCOLLI DI UTILIZZO DEL RANELATO DI STRONZIO IN ORTOPEDIA

U. Tarantino, A. Scialdoni, C. Rao, J. Baldi, D. Battisti, E. Gasbarra
Fondazione Policlinico Tor Vergata, Roma - Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia

Tra i farmaci attualmente approvati per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale e senile, lo Stronzio Ranelato (SR) è l'unico farmaco Dual Action, cioè l'unico farmaco a promuovere una doppia azione al livello del metabolismo osseo, anabolica ed anti-catabolica.
Trials clinici randomizzati hanno dimostrato l'importante azione antifratturativa dello Stronzio Ranelato con una riduzione del rischio di frattura vertebrale (25%), femorale (43%) e non-vertebrale non-femorale (18%) dopo 5 anni di trattamento. L'efficacia antifratturativa e l'incremento della BMD lombare e femorale si sono mantenuti anche a 10 anni di trattamento, così come invariato è rimasto il profilo di sicurezza anche dopo 10 anni di trattamento. Recentemente l'utilizzo di Stronzio Ranelato è stato approvato anche per il trattamento dell'osteoporosi maschile.
La provata efficacia antifratturativa e la sua duplice azione sul metabolismo osseo, suggeriscono il possibile utilizzo dello SR in ambito ortopedico e traumatologico, valutando il suo ruolo nel bone healing, nelle complicanze ad esso correlate, l'algoneurodistrofia, l'osteointegrazione peri-protesica e la stabilità dei mezzi di sintesi. In queste condizioni, la possibilità di intervenire direttamente sul metabolismo osseo può rappresentare un supporto utile nel management di pazienti in cui l'età avanzata si associa ad una scarsa qualità dell'osso.
Studi sperimentali su modello animale hanno dimostrato che lo SR promuove in modo efficace la guarigione della frattura anche in condizioni poor bone quality; in questi casi l'utilizzo del farmaco ha indotto la formazione di un callo osseo quantitativamente e qualitativamente superiore rispetto a quello dei gruppi controllo (trattati con placebo).
Da quanto emerso in altri studi sperimentali condotti sempre su modello animale, lo SR ha determinato la formazione di un callo osseo maturo le cui proprietà biomeccaniche si sono rivelate migliori rispetto a quelle ottenute nel gruppo controllo. Alla base di questa migliore risposta dell'osso allo SR potrebbe esserci la duplice azione che questo farmaco possiede rispetto ad altri.
Sempre in modelli sperimentali animali, il ricorso allo SR si è dimostrato efficace anche nel garantire una migliore tenuta dei mezzi di sintesi. In questi studi il trattamento farmacologico ha agito promuovendo la formazione di osso all'interfaccia osso-impianto migliorando al contempo la qualità dell'osso stesso.
Nonostante gli importanti risultati a livello sperimentale su modello animale, non esistono ancora protocolli validati per l'utilizzo dello SR nella comune pratica clinica. La valutazione dell'efficacia clinica dello SR rimane attualmente limitata a case report che, confermerebbero i dati sperimentali. Da questi emerge la capacità dello SR di promuovere il bone healing, persino nei pazienti in cui il processo di guarigione della frattura potrebbe risultare compromesso, ed inoltre la sua efficacia nel ridurre la sintomatologia algica consentendo una precoce ripresa funzionale. Lo SR si è dimostrato efficace nel promuovere l'osteointegrazione peri-protesica in quei pazienti sottoposti ad intervento di protesi d'anca.
Alla luce dei dati sperimentali ampiamente documentati e dei risultati clinici incoraggianti, si rende necessario sviluppare trials in grado di porre le basi per un utilizzo dello SR in protocolli terapeutici applicabili alle diverse esigenze della comune pratica clinica della chirurgica ortopedica.



CONTINUING BISPHOSPHONATE TREATMENT FOR OSTEOPOROSIS: IN WHOM AND FOR HOW LONG?

D. Black
Professor of Epidemiology, UCSF

Background: Efficacy of bisphosphonates (BPs) for fracture risk reduction is well established for 3-5 years. However, fracture reductions for longer-term treatment are controversial. Furthermore, there have been recent concerns that long-term use of bisphosphonates may increase risk of atypical femur fractures, although risk is extremely low. In September 2011, the FDA held an Advisory Committee to assess whether use should be restricted to 5 years. Their conclusions, published in a NEJM in a Perspective in May 2012, were that some women at lower fracture risk might take a drug holiday but those at highest risk might benefit from continuing.
In order to provide more specific recommendations, we performed an analysis of the FIT long term extension study (FLEX) of alendronate and published the results in a Perspective in NEJM in the same May, 2012, issue as the FDA. This talk will discuss that analysis, the results and the recommendations.

Methods: In the FLEX trial, 1099 women who had previously used alendronate in the FIT trial (average 5 years) were re-randomized to either alendronate (5 or 10 mg/day) or placebo for 5 more years. While the primary endpoint was change in BMD, we also reported fractures in those who continued vs. discontinued alendronate. Overall, we found no difference in non-vertebral fractures in those who continued vs. discontinued but a significant reduction in risk of clinical vertebral fractures among those who continued. In this May, 2012, analysis, we re-analyzed clinical vertebral fracture reductions in subgroups defined by femoral neck BMD and existing vertebral fracture at the start of the extension. We calculated the number needed to treat (NNT) to prevent one clinical vertebral fracture for 5 years of treatment. If NNT was low, we recommended that this group be continued.

Results and recommendations: The table below shows the results. The NNT's were lowest in the women with FN BMD T-score below -2.5 after 5 years of treatment and they may benefit by continuing. In addition, in those with prevalent vertebral fracture, a slightly higher FN BMD T (up to -2.0) may justify continuing. Others may discontinue. Limitations include low numbers and wide confidence intervals and that these results apply to alendronate but should not apply to risedronate or ibandronate.

Conclusions: After 5 years of alendronate, those with FN BMD T<-2.5 or those with a vertebral fracture and BMD<-2.0 may benefit by continuation while others can discontinue for up to 5 years.

Refs: Black et al, NEJM, 5/12; Whitaker et al NEJM, 5/12

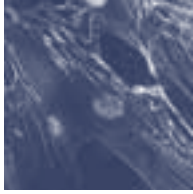
Femoral Neck BMD T-Score (start FLEX)	5 Yr risk (%) Clinical Vert. Fx. In PBO	Number Needed to Treat
All women in study	5.5	34
All women in study		
BMD T-score (FN)		
≤ -2.5	9.3	21
-2.5 to -2	5.8	33
≥ -2	2.3	81
No prevalent vert. fracture (start of FLEX)		
BMD T-score (FN)		
≤ -2.5	8.0	24
-2.5 to -2	3.0	63
≥ -2	1.8	102
Prevalent vertebral fracture (start of FLEX)		
BMD T-score (FN)		
≤ -2.5	11.1	17
-2.5 to -2	11.1	17
≥ -2	3.7	51

BISFOSFONATI E ANGIOGENESI NEL MIELOMA MULTIPLO

A. Vacca
Clinica Medica "G. Bacceli", Dipartimento di Scienze Biomediche e Oncologia Umana, Università degli Studi di Bari, Policlinico, Piazza Giulio Cesare, 11, 70124 BARI (BA)

L'angiogenesi si incrementa parallelamente alla transizione da gammapatia monoclonale di significato indeterminato (MGUS) al mieloma multiplo (MM), o dalla fase di plateau (remissione stabile) alla recidiva ed alla progressione leucosica.1 Accanto al trasporto di ossigeno e di metaboliti, l'angiogenesi favorisce la progressione tumorale, in quanto le cellule endoteliali producono fattori di crescita per le cellule tumorali. L'angiogenesi, una volta indotta, appare un processo in grado di automantenersi, ed abbiamo chiarito che, come avviene per vari fattori di crescita, quali IL-6 e VEGF-A nelle plasmacellule mielomatose, anche le cellule endoteliali (EC) sono dotate di un circuito di crescita autocrino mediato dal VEGF.1
Recenti studi indicano inoltre che la neoformazione di vasi linfatici è stimolata in modo specifico dal VEGF-C e dal VEGF-D, citochine secrete sia dalle cellule tumorali che dalle cellule infiammatorie, e dotate di recettore specifico sulla cellula endoteliale, denominato VEGFR-3 (Flt-4). Tale recettore rappresenta pertanto il principale marcatore dei vasi linfatici neoformati. Va detto che la linfangiogenesi contribuisce in maniera significativa, quanto l'angiogenesi, alla progressione tumorale, in termini di crescita, invasione locale e metastatica. Inoltre, ulteriore motivo di espansione del sistema vascolare è rappresentato dalla "vasculogenesi", un insieme di fenomeni che conducono alla formazione di vasi di tipo embrionale mediante proliferazione e differenziazione di tipo endoteliale della cellula staminale CD34+. L'orientamento in senso endoteliale è indotto dal VEGF-A e dallo Stem Cell growth Factor (SCF) di derivazione neoplastica ed infiammatoria. La progressiva acquisizione del fenotipo endoteliale da parte delle cellule CD34+ è segnata dall'espressione di alcune molecole di differenziazione, quali caderina VE, KDR (Flk-1), Tie-2, PECAM e VEGFR-1 (Flt-1). Lo studio dell'angiogenesi associata al MM sta dimostrando riscontri terapeutici importanti. Infatti, abbiamo già dimostrato come farmaci chemioterapici comunemente utilizzati in clinica nel trattamento di numerose neoplasie, a basse dosi, presentano capacità antiangiogenica. Inoltre, la dimostrazione di un ruolo della linfangiogenesi e della vasculogenesi nella costituzione dell'albero vascolare tumorale di pazienti con MM può aprire una strada alla sperimentazione clinica di anticorpi monoclonali anti-VEGFR-3 già impiegati in animali sperimentali o di farmaci in grado di interferire con le vie di signaling (ERK-2 mediate) a partenza da tale recettore. Risultati molto incoraggianti nel settore dell'antiangiogenesi nel MM sono stati ottenuti con talidomide, bortezomib (BZ), ed inibitori delle tirosino-chinasi. Bortezomib mostra significative proprietà antiangiogeniche nel MM, in quanto inibisce l'attività trascrizionale dei geni del VEGF, del bFGF e dell'HGF nelle cellule endoteliali di tali pazienti. Una nuova categoria di geni sembra essere bersaglio terapeutico nei pazienti con MM. Tali geni sono VEGFR-2, PDGF-Rbeta, Crystallin, IER-3, HIF-1alpha. I risultati degli studi clinici, ed in particolare la dimostrazione di un aumento della sopravvivenza nei pazienti trattati con acido zoledronico (ZOL), confermano quanto emerso da diversi studi preclinici, secondo i quali il farmaco eserciterebbe un'attività antitumorale, con un meccanismo indipendente dagli effetti sul riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. Questa attività di rallentamento della progressione del tumore si esplicherebbe sia direttamente, su diverse linee cellulari (di mieloma, leucemie, melanoma ecc.), sia indirettamente, interferendo con il microambiente nel quale queste cellule si sviluppano.2 In proposito, il nostro gruppo ha tra l'altro dimostrato come ZOL sia in grado di esercitare sia in vitro che in vivo un potente effetto inibitorio sulla secrezione di VEGF e sull'espressione del suo recettore VEGFR-2 a livello delle cellule endoteliali midollari.3 Il sistema VEGF/VEGFR-2 è fondamentale per l'angiogenesi e, nei pazienti con MM, l'angiogenesi rappresenta un importante supporto per la crescita e l'espansione delle plasmacellule tumorali. L'evidenza in vivo dell'attività antiangiogenica svolta da ZOL mediata dall'inibizione del sistema VEGF/VEGFR è inoltre evidente nel sistema della membrana corioallantoidea di embrione di pollo (CAM). In questo sistema, ZOL è in grado di inibire sia l'angiogenesi indotta dai mezzi condizionati delle plasmacellule mielomatose sia l'angiogenesi indotta delle stesse plasmacellule direttamente impiantate nella CAM. Importante appare anche l'azione che ZOL, in associazione a BZ, ha dimostrato di esercitare sui macrofagi midollari dei pazienti con mieloma, inibendone proliferazione, adesione, migrazione ed espressione di citochine angiogeniche (VEGF, bFGF, HGF e PDGF), ed interferendo con i processi di formazione dei neovasi.3

1) Vacca A,Ribatti D. Angiogenesis and vasculogenesis in multiple myeloma: role of inflammatory cells. Recent Results Cancer Res 2011; 183:87-95.
2) Santini D, Virzi V, Fratto ME, et al. Can we consider zoledronic acid a new antitumor agent? Recent evidence in clinical setting. Curr Cancer Drug Targets 2010;10:46-54.
3) Scavelli C, Di Pietro G, Cirulli T, et al. Zoledronic acid affects over-angiogenic phenotype of endothelial cells in patients with multiple myeloma. Molecular Cancer Ther. 2007; 6:3256-62.



EPIDEMIOLOGIA DELL'OSTEOARTROSI

G. Minisola
Divisione di Reumatologia – Ospedale di Alta Specializzazione "San Camillo" - Roma

L'Osteoartrosi (OA) è la più comune malattia reumatica nel mondo e in Italia. E' stato calcolato che nel 2010 l'OA ha interessato 209 milioni di individui negli Stati Uniti, in Europa e in Giappone, la maggior parte dei quali ultraquarantacinquenni. E' interessante rilevare che in molti di essi esisteva una dissociazione clinico-radiologica e che solo nel 12% dei soggetti era stata diagnosticata la malattia. Oltre all'importanza della malattia in termini di elevato numero dei soggetti colpiti, ci sono altri fattori che contribuiscono a fare dell'OA una condizione clinica di particolare importanza. In molti casi, infatti, l'OA è una condizione diasabilitante; la gonartrosi evoluta, ad esempio, è associata a un grado di compromissione invalidante simile a quello di qualsiasi condizione cardiovascolare, ad eccezione dello stroke. La metà dei pazienti affetti da OA non è del tutto consapevole delle caratteristiche della forma di OA dalla quale è colpita né è bene informata circa le opportunità terapeutiche disponibili. L'OA coesiste spesso con altre condizioni cliniche, quali il diabete e l'iperuricemia; tali condizioni sono, inoltre, fattori predisponenti o aggravanti dell'OA.

In Italia l'OA è, come nel resto del mondo, prevalente nel sesso femminile, con percentuali differenti a seconda della fascia di età considerata.

L'indagine ISTAT sullo "Stato di salute e ricorso ai servizi socio-sanitari in Italia" ha evidenziato che il gruppo di malattia "artrosi/artrite" rappresenta il gruppo di malattie croniche più frequente nella popolazione, con una percentuale di espressione pari al 18,3%, essendo pari al 13,6% quella dell'ipertensione arteriosa e al 10,7% quella delle malattie allergiche.

Conseguentemente, rilevante è l'impatto socio-economico sulla collettività. I costi per OA sono infatti previsti in continua crescita in rapporto all'aumento della vita media.

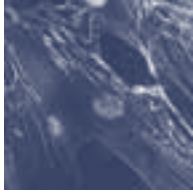
L'indagine IMSHealth Italia 2008 ha stimato che il numero delle visite per OA effettuato in un anno nel nostro Paese è stato di 8.988.0000, per un totale di 9.824.000 prescrizioni. La stessa indagine ha confermato che il numero di visite aumenta con l'età. Quanto alle localizzazioni, quelle più frequentemente osservate in ambiente ambulatoriale sono a carico del ginocchio e della colonna, seguite dalla poliartrosi e dalla coxartrosi.

I dati esposti richiamano l'attenzione sull'importanza e sulla necessità di misure preventive e di interventi efficaci.

LA DEFINIZIONE DI EARLY OSTEOARTHRITIS

A. Migliore
Ospedale San Pietro Fbf Roma via cassia 600 00189

L'artrosi è una malattia cronica degenerativa delle articolazioni che colpisce la popolazione più anziana e che è in rapida crescita soprattutto nei paesi occidentali. Tuttavia l'inizio della malattia può essere abbastanza precoce e i primi sovvertimenti fisiopatologici della cartilagine dell' osso avvengono molto tempo prima che si manifestino i sintomi tipici della malattia. Il paziente infatti ricorre alle strutture sanitarie generalmente in occorrenza della manifestazione dei sintomi. La comprensione dei primi fenomeni fisipatologici della malattia e dell' individualizzazione dei fattori di rischio genetici, ambientali e personali può condurre alla determinazione e alla individuazione della popolazione a rischio di sviluppare l'artrosi e conseguentemente in presenza di adeguati strumenti diagnostici abbiamo l'individuazione della fase precoce di malattia.
Questa diagnosi precoce non può essere basata sulla presenza della sintomatologia ma sulla individuazione di biomarkers sia essi di immagine o sierologici, che in presenza di fattori di rischio permettano la predittività dell' evoluzione verso la malattia e confermino l'inizio stesso del processo patologico.In una popolazione in cui l'età avanza sempre di più e quindi conseguentemente anche la diffusione della malattia, l'intervento precoce terapeutico o di correzione dei fattori di rischio correggibili può permettere un risparmio sanitario e sociale rilevante. Di qui la necessità analogamente a quanto la comunità scientifica reumatologica ha ben compreso e sta attuando in maniera sistematica o per quanto riguarda l'individuazione della artrite reumatoide in fase precoce di instaurare e di ricercare tutti gli elementi per una diagnosi precoce nell' ambito dello OA.Tra i criteri principali sicuramente la metodica di risonanza magnetica con somministrazione di gadolinio e con announcement della cartilagine (DMJ), permette la visualizzazione precoce delle lesioni cartilaginee soprattutto nel caso dell' articolazione del ginocchio dove è stata più studiata .Per quanto riguarda i biomarkers sierologici rimane ancora contraddittorio o meglio non definito quali tra i markers attualmente in studio sperimentale per la evoluzione della malattia artrosica possa essere usato in modo sistematico per la determinazione delle fasi precoci di questa malattia degenerativa.



OSTEOARTROSI. TERAPIA CHIRURGICA: QUANDO?

M. Innocenti, S. Soderi, C. Martini, C. Carulli
Clinica Ortopedica, Università di Firenze

L'Osteoartrosi è una delle patologie più frequenti in assoluto e comporta tuttora forme invalidità e necessità di trattamenti che incidono sulla qualità della vita dei soggetti affetti, delle loro famiglie e in genere su tutta la società. L'incremento dell'età media della popolazione e il vertiginoso aumento dei traumi osteoarticolari negli ultimi decenni ha comportato la tendenza sempre maggiore a sviluppare degenerazione articolare con usura dei tessuti fino alla comparsa di sintomi e limitazione funzionale, in particolar modo per le articolazioni di carico (anca, ginocchio, rachide).
Se un tempo il trattamento dell'artrosi riguardava gli stadi avanzati della patologia e si configurava come chirurgia, oggi grazie alla diagnostica precoce e alle conoscenze sulla biologia dei tessuti coinvolti, in primis la cartilagine ialina, il primo approccio è di tipo conservativo. Si può infatti assicurare una maggior longevità delle articolazioni mediante una combinazione di interventi sullo stile di vita: mantenimento di un peso corporeo adeguato, esercizio fisico, abolizione dei fattori di rischio legati ai vizi, evitare sovraccarichi eccessivi. Inoltre, sempre in ottica preventiva, possiamo implementare le proprietà biologiche della cartilagine, mediante la viscosupplementazione, ovvero la stimolazione del trofismo condrale, dapprima per via orale e se necessario per via infiltrativa locale (in caso di stadio sintomatico). Se lo stadio di artrosi è intermedio e sintomatico e se esistono situazioni di alterazione meccanica (sia costituzionale che acquisita), è possibile ricorrere a interventi come le osteotomie che permettono di ristabilire il corretto allineamento prima che il quadro evolva in modo irreversibile. In stadi intermedi più sintomatici e invalidanti, abbiamo possibilità di utilizzarle applicazioni di Ingegneria Tissutale, che fornisce soluzioni come le infiltrazioni locali di fattori di crescita autologhi, in particolare il Platelet Rich Plasma: con questa metodica nuova e affascinante (anche se con risultati ancora da validare in modo definitivo) possiamo limitare i sintomi e forse ritardare l'evoluzione verso stadi più avanzati. In questi ultimi, l'intervento protesico rappresenta a tutt'oggi la soluzione definitiva più risolutiva per quanto impegnativa per il paziente e per il chirurgo. Nel ginocchio abbiamo la possibilità di ricorrere all'impianto monocompartimentale per le artrosi localizzate, o totale in quelle globali, sia con protesi cementate che non. Nell'anca abbiamo sia la protesi di rivestimento (in realtà ultimamente abbandonata per i noti motivi di sensibilizzazione e diffusione degli ioni metallici) e la protesi totale, che risulta quasi sempre non cementata. Particolare importante è che oggigiorno disponiamo di tecniche mini invasive e di impianti personalizzabili e di dimensioni minori, allo scopo di limitare l'invasività locale sui tessuti del paziente e di risparmiare al massimo i tessuti che non sono interessati dalla patologia. Questo determina inoltre il minor tempo di recupero funzionale, rendendo questa chirurgia maggiore meno soggetta a complicanze rispetto al passato.

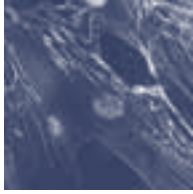
Bibliografia:
• van Buul GM, Koevoet WL, Kops N, Bos PK, Verhaar JA, Weinans H, Bernsen MR, van Osch GJ. Platelet-rich plasma releasate inhibits inflammatory processes in osteoarthritic chondrocytes. Am J Sports Med. 2011;39:2362-70
• Foran JR, Brown NM, Della Valle CJ, Berger RA, Galante JO. Long-term Survivorship and Failure Modes of Unicompartmental Knee Arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 2012 (in press)
• Amis AA. Biomechanics of high tibial osteotomy. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2012 (in press)

L'USO DEI FATTORI DI CRESCITA NEL TRATTAMENTO DELLA ARTROSI PRECOCE

R. Civinini, C. Martini, L. Nistri
Dipartimento di Scienze Chirurgiche Specialistiche – I Clinica Ortopedica. Dir. Prof. M. Innocenti

La medicina rigenerativa è la scienza che studia la rigenerazione dei tessuti biologici ottenuta mediante impiego di cellule, con l'aiuto di strutture di supporto e con biomolecole come fattori di crescita.
Per quanto riguarda i fattori di crescita il PRP, ovvero il plasma ricco di piastrine, ottenuto da un prelievo di sangue autologo, concentrando le piastrine rappresenta una fonte di fattori di crescita sicura, economica, facile da preparare e facile da applicare.
All'interno delle piastrine vi sono infatti numerosi fattori di crescita ed in particore numerosi di essi hanno un attività specifica sulla neoproliferazione, sulla rigenerazione cartilaginea ed in particolare anche un effetto antiapoptotico sul condroblasto.
Ricordiamo in particolare:
- il PDGF che regola la secrezione e la sintesi di collageno;
- il EGF che provoca la stimolazione, la chemotassi endoteliale e l'angiogenesi,
- il VEGF che aumenta l'angiogenesi e la permeabilità vasale
- il TGF-beta che stimola la proliferazione delle MSC indifferenziate, stimola la chemotassi delle cellule endoteliali e l'angiogenesi;
- il bFGF che promuove la crescita e la differenziazione di condrociti e osteoblasti stimola la mitogenesi delle cellule mesenchimali, condrociti e osteoblasti.
Queste proprietà hanno da tempo portato allo sviluppo di studi che valutassero l'efficacia del trattamento infiltrativo di ginocchio ed anca con fattori di crescita piastrinici.
Per quanto riguarda il ginocchio è stato infatti dimostrato come in pazienti con gonartrosi di grado moderato il PRP sia in grado di ridurre in maniera significativa la sintomatologia dolorosa e migliorare la funzione articolare, sia verso placebo che verso infiltrazioni con acido jaluronico.
La riuscita del trattamento era inversamente proporzionale all'età del soggetto ed alla gravità dell'artrosi secondo Kellgren e Lawrence.
La possibilità di eseguire infiltrazioni ecoguidate all'anca ci ha portato ad estendere le indicazioni anche alla coxartrosi, come già dimostrato da Sanchez.
Anche nella coxartrosi i risultati preliminari a 6 e 12 mesi dimostrano come un ciclo di 3 infiltrazioni di PRP abbia diminuito in maniera significativa la sintomatologia dolorosa e incrementato l'arco di movimento e la funzione articolare.

Bibliografia:
- Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of osteoarthritis of the hip, Sanchez M., Guadilla J., Fiz N., Andia I., Rheumatology 2012;51:144-150;
- Platelet-Rich Plasma intra-articular injection versus Hyaluronic Acid Viscosupplementation as treatments for cartilage pathology: from early degeneration to osteoarthritis, Kon E., Mandelbaum B., Buda R., Filardo G., Delcogliano M., Timoncini A., Fornasari P.M., Giannini S., Marcacci M., Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic and Related Surgery, 2011; 27: 1490-1501;
- Platelet-rich plasma treatment in symptomatic patients with knee osteoarthritis: preliminary results in a group of active patients. Gobbi A., Karnatzikos G., Mahajan V., Malchira S., Sports Health. 2012 Mar;4(2):162-172



TERAPIA FARMACOLOGICA: OGGI E DOMANI

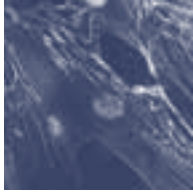
B. Frediani
Sezione di Reumatologia – Università di Siena

L'osteoartosi è la malattia articolare cronica più frequente nella popolazione. I cambiamenti morfologici osservati in corso di osteoartrosi includono alterazioni degenerative e produttive che interessano non soltanto la cartilagine articolare ma anche l'osso subcondrale e la membrana sinoviale. Tali modificazioni con il passare del tempo portano a quello che si può arbitrariamente definire "scompenso articolare" con comparsa di dolore, limitazione funzionale e deformità con una possibile importante compromissione dell'attività motoria del soggetto e di conseguenza della qualità di vita del paziente. I costi sociali di questa patologia sono estremamente elevati e destinati ad aumentare con il progressivo allungarsi della durata media di vita della popolazione.
L'intervento ottimale in corso di osteoartrosi richiede un trattamento combinato: farmacologico e non farmacologico. Quest'ultimo deve includere l'informazione e l'educazione del paziente, cure fisiche e riabilitative. Facendo poi riferimento alla terapia farmacologica si distinguono farmaci sintomatici e farmaci di fondo. Fra i farmaci sintomatici vanno citati gli analgesici (in primo luogo il paracetamolo), gli inibitori della COX 2, i FANS e i corticosteroidi utilizzati per via intrarticolare. Per quanto riguarda invece i farmaci di fondo sono stati utilizzati vari sinonimi per indicare questi farmaci nel corso del tempo.
Nel 1994 l'Osteoarthritis Research Society ha stabilito una classificazione dei farmaci da utilizzare in corso di osteoartrosi:
• Symptom Modyfing OA Drugs (SMOARDs): farmaci ad azione sintomatica rapida (analgesici, FANS);
• Symptomatic Slow Acting Drugs for OA (SySADOA): farmaci ad azione lenta (glucosamina solfato, condroitinsolfato, diacerina, estratti di soia ed avocado, acido ialuronico);
• Disease Modyfing OA Drugs (DMOADs): farmaci che modificano l'evoluzione dell'OA o farmaci di fondo.
Tale classificazione è stata poi modificata nel 1996 quando sono state introdotte solo due categorie di farmaci per l'OA:
• Symptom Modyfing OA Drugs (SMOARDs): farmaci ad azione sintomatica rapida e lenta;
• DMOADs Disease Modyfing OA Drugs (DMOADs): farmaci che modificano l'evoluzione dell'OA.
Quindi nel tempo si è parlato di condroprotettori, farmaci di fondo e DMOADs per indicare la stessa classe di farmaci capaci di bloccare i fenomeni distruttivi cartilaginei e di favorire quelli riparativi.
Un grande numero di molecole implicate nelle fasi patogenetiche dell'osteoartrosi sono state studiate come possibili bersagli terapeutici, e molti composti sono stati testati in studi preclinici e clinici. Il condroitinsolfato e la glucosamina solfato in alcuni studi hanno ribadito l'importanza di queste sostanze nella riduzione del dolore nel soggetto artrosico: L'effetto può essere attribuito a una riduzione dei mediatori dell'infiammazione. Minori sono gli studi di efficacia nel rallentare la riduzione della rima articolare. Alcune metanalisi sono entrate in contraddizione nel confermare l'efficacia sia come sintomatici che come veri e propri condroprotettori. La diacerina inibisce la produzione di IL1 beta a livello della cartilagine e della sinovia. Studi clinici di pazienti con OA dell'anca e del ginocchio trattati con diacerina per via orale hanno dimostrato un miglioramento della sintomatologia dolorosa (20-21). Dougadous ha poi dimostrato l'assenza di progressione di malattia alla radiografia in pazienti in trattamento con diacerina in uno studio a 3 anni, ma questo studio resta in attesa di conferme.
Recentemente è stato pubblicato uno studio di fase III, randomizzato in cui 1683 pazienti affetti da osteoartrosi del ginocchio hanno ricevuto ranelato di stronzio (1 o 2 g/die) oppure placebo. End point primario dello studio era la progressione radiografica dell'artrosi valutata con la determinazione a raggi X del Joint Space Width (JSW). Il più importante end point secondario era la valutazione del WOMAC, un questionario che prende in considerazione dolore, funzione e mobilità . I risultati del trial indicano che nei pazienti trattati con la dose più elevata del farmaco (2 g/die) la progressione della malattia a tre anni è risultata la stessa che a un anno senza alcuna terapia. A tre anni lo spazio intra-articolare è risultato più ampio, 23-33% a seconda della dose impiegata. Il farmaco ha anche ridotto il dolore e ha migliorato la mobilità dei pazienti. Con la dose da 2 g la WOMAC si è modificata positivamente e in maniera statisticamente significativa (p=0,045) rispetto al placebo. Il farmaco ha prodotto una riduzione compresa fra il 34% e il 44% della frequenza di progressione rapida dell'artrosi. I pazienti che hanno una progressione rapida dell'artrosi (perdita di spazio intraarticolare superiore a 0,5 mm) hanno un rischio 5 volte più elevato di andare incontro a intervento di protesizzazione dell'articolazione.
Questo farmaco ha avuto nell'OA più successo dei bisfosfonati , confermando che il futuro della terapia farmacologica di questa condizione potrebbe essere in farmaci combinati, che agiscano su turnover osseo sub-condrale ed a livello cartilagineo.

LA TERAPIA DEL DOLORE OSSEO CRONICO

P. Tranquilli Leali
Istituto di Clinica Ortopedica Università degli Studi di Sassari

Il dolore osseo non può essere descritto come un fenomeno unicamente sensoriale ma deve essere visto come la composizione di una parte percettiva che costituisce la modalità sensoriale che permette la ricezione ed il trasporto al sistema nervoso centrale di stimoli potenzialmente lesivi per l'organismo, e di una parte esperienziale che è lo stato psichico collegato alla percezione di una sensazione spiacevole. La componente percettiva del dolore osseo è costituita da un circuito a tre neuroni che convoglia lo stimolo doloroso dalla periferia alla corteccia cerebrale mediante le vie spino-talamiche. La parte esperenziale del dolore, responsabile della valutazione critica dell'impulso algogeno, riguarda la corteccia cerebrale e la formazione reticolare e permette di discriminare l'intensità, la qualità e il punto di provenienza dello stimolo nocivo; da queste strutture vengono modulate le risposte reattive. La percezione del dolore osseo sia acuto che cronico avviene secondariamente alla stimolazione della componente nocicettiva periostale ed endostale. Le condizioni patologiche che più frequentemente sono causa della stimolazione di tali nocicettori, fatta eccezione del trauma osseo, sono numerose e tutte causa di un dolore misto di tipo nocicettivo, dunque percepito a livello periferico e trasmesso al sistema nervoso centrale. Le possibili cause di un dolore osseo diffuso sono rappresentate da artrosi, iperparatiroidismo, dolori posturali, tumori ossei da metastasi e patologie ematologiche come la leucemia ed il mieloma multiplo; mentre il dolore osseo localizzato è dovuto principalmente da tumore osseo localizzato, artrosi di una singola articolazione, artrite reumatoide, febbre reumatica. La diagnosi si basa fondamentalmente su un'accurata anamnesi ed esame obiettivo ma certamente di fondamentale importanza risultano le tecniche di imaging come RX, TC ed RMN ed i dati di laboratorio che ci consentono di fare diagnosi eziologica. Il trattamento prevede sia in caso di dolore osseo acuto che cronico l'uso di farmaci antalgici, dai FANS agli oppiacei. Accanto al trattamento farmacologico è di fondamentale importanza la terapia chirurgica che in base alla differente eziologia prevede l'utilizzo di metodiche quali la radiofrequenza e la coblazione al fine di distruggere i nocicettori e bloccare lo stimolo algogeno, fino all'utilizzo di cementi ossei che non soltanto supportano meccanicamente l'osso stabilizzandolo, ma allo stesso tempo data la reazione esotermica prodotta, concorrono anch'essi alla soppressione recettoriale.



APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA: IL CONFRONTO FRA FARMACI OSTEINDUTTORI E ANTIRIASSORBITIVI

R. Nuti
Dipartimento di Scienze Mediche,Chirurgiche e Neuroscienze. Università di Siena

Un corretto e razionale approccio alla terapia dell'osteoporosi presuppone la precisa conoscenza dei meccanismi patogenetici responsabili del processo di demineralizzazione dello scheletro. Come è noto l'osteoporosi è una malattia metabolica dello scheletro caratterizzata da patologica diminuzione della massa ossea con deterioramento della sua microarchitettura e conseguente aumento della fragilità e del rischio di frattura.
Obbiettivo primario nel trattamento dell'osteoporosi è quello di bloccare la perdita di tessuto osseo e, se possibile, di stimolare la neoformazione osteoblastica: tutto questo, sotto il profilo clinico, si traduce nella possibilità di ridurre l'incidenza di fratture patologiche. Al fine di ottimizzare i risultati derivanti dall'utilizzo dei farmaci è essenziale individuare l'entità del turnover osseo, con la valutazione dell'attività osteoclastica e osteoblastica. In questo può essere utile l'impiego di specifici "markers" metabolici che, se correttamente interpretati, sono in grado di migliorare l'appropriatezza terapeutica.
Nel trattamento dell'osteoporosi possono essere utlizzati sostanzialmente due gruppi di farmaci: inibitori del riassorbimento osseo, e farmaci in grado di stimolare la neoformazione osteoblastica. Nel primo gruppo fanno parte i bisfosfonati (alendronato, residronato, ibandronato e zoledronato) che hanno dimostrato di ridurre in misura significativa il rischio di fratture a livello vertebrale e femorale con un sostanziale rispetto, come indicano i dati istomorfometrici, dei parametri di qualita' dell'osso.
In considerazione del ruolo cruciale nel riassorbimento osteoclastico del sistema RANKL/RANK/OPG, di estremo interesse sono i risultati derivanti dall'impiego del denosumab (anticorpo monoclonale umano) in grado di legare specificamente il RANKL, e che si è dimostrato efficace nella riduzione delle fratture vertebrali, non vertebrali e di femore. Farmaci caratterizzati da una spiccata attivita' anabolizzante sono il teriparatide ed il paratormone 1-84.
Il ranelato di stronzio è un farmaco caratterizzato da una doppia azione: da un lato è in grado di ridurre il riassorbimento osteoclastico, dall'altro di stimolare la neoformazione ossea. I risultati ottenuti indicano, oltre al miglioramento degli indici istomorfometrici responsabili della resistenza scheletrica, un aumento della massa ossea ed una riduzione del rischio di frattura di vertebra e di femore, anche in particolari popolazioni, come quella di soggetti ultraottantenni.

OSTEONECROSI DELLE OSSA MASCELLARI: I RISULTATI DI UNO STUDIO DI FARMACOVIGILANZA

G. Mazzaglia[1], F. Cipriani[1], A. P Caputi[2], G. Corrao[3], A. Vaccheri[4], M. Di Bari[5], F. Lapi[6]

[1]Agenzia Regionale di Sanità della Toscana, Firenze; [2]Dipartimento di Medicina e Farmacologia, Università di Messina; [3]Facoltà di Scienze Statistiche, Università di Milano Bicocca; [4]Dipartimento di Farmacologia, Università di Bologna; [5]Dipartimento di Area Critica Medico-Chirurgica, Università di Firenze; [6]Dipartimento di Farmacologia, Università di Firenze

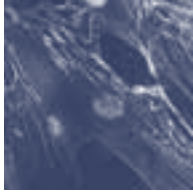
Background: I dati di farmacovigilanza hanno indicato una potenziale associazione tra bifosfonati orali e l'osteonecrosi della mandibola. Tuttavia esistono poche conferme provenienti da studi osservazionali.

Obiettivi: Valutare l'associazione tra i bifosfonati orali prescritti nella prevenzione secondaria delle fratture osteoporotiche e l'insorgenza di osteonecrosi della mandibola.

Metodi: E' stato condotto uno studio caso-controllo "nested" utilizzando i dati amministrativi provenienti da 4 Regioni e 10 ASL con una popolazione target di 18 milioni. Dai 6 milioni di soggetti oltre i 55 anni, sono stati identificati tutti quelli dimessi per una frattura osteoporotica primaria. I soggetti selezionati sono seguiti fino all'insorgenza di una potenziale osteonecrosi. I casi intercettati sono stati successivamente appaiati ad un gruppo di controllo. La valutazione dell'associazione è stata effettuata attraverso un modello di regressione logistica condizionale.

Risultati: Sono stati individuati 61 casi di osteonecrosi della mandibola, successivamente appaiati a 1120 controlli. L'esposizione recente (entro un anno) ai bifosfonati orali è risultata associata all'insorgenza di osteonecrosi con un rischio pari a 2.8 (1.3-5.9), rispetto alla non esposizione. Tra gli utilizzatori di bifosfonati è stato osservato un trend lineare di rischio, associato al tempo di esposizione con un incidenza variabile da 27.3 per 100.000 anni-persona fino a 111.7 per 100.000 nei soggetti più esposti.

Conclusioni: I risultati del presente studio supportano l'ipotesi di un associazione tra bifosfonati e rischio di osteonecrosi, anche alla luce di un evidente relazione dose-risposta.



LE FRATTURE ATIPICHE DEL FEMORE

S. Giannini, E. Chiarello, M. Cadossi, D. Luciani, G. Tedesco
Clinica Ortopedica e Traumatologica. Istituto Ortopedico Rizzoli. Università di Bologna

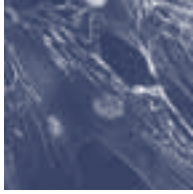
I bifosfonati sono potenti inibitori del riassorbimento osseo con una dimostrata efficacia nel ridurre l'incidenza delle fratture da fragilità anche se il loro utilizzo a lungo termine è stato correlato con la comparsa di fratture atipiche del femore.
Queste fratture, rare, si verificano con un'incidenza di una su 1.000 pazienti trattati/anno e sono così chiamate perché possono verificarsi in qualsiasi parte del femore: dalla regione sottotrocanterica a quella sovracondiloidea, tipicamente con rima di frattura trasversale o lievemente obliqua. Altre caratteristiche sono l'ispessimento della corticale diafisaria (maggiormente quella laterale) e la presenza di uno o più speroni corticali nel terzo superiore e medio della diafisi.
Le fratture atipiche si verificano spontaneamente dopo un trauma minimo e spesso sono bilaterali; pertanto nei pazienti trattati con bifosfonati in cui si verifica una frattura della diafisi femorale deve essere sempre esaminato il femore controlaterale.
Alcuni pazienti manifestano dolore, alla coscia o all'inguine, spesso associato a evidenza radiografica di fratture da stress, che precede di settimane o mesi la frattura femorale completa.
Le fratture atipiche del femore devono essere considerate un "effetto di classe" dei bifosfonati e non legate esclusivamente all'acido alendronico.
Durante il trattamento con bifosfonati i pazienti devono essere informati di questa evenienza, soprattutto dopo 5 anni di trattamento e qualsiasi paziente che manifesti dolore alla coscia, all'inguine o all'anca deve essere valutato clinicamente e radiograficamente per la presenza di una frattura da stress del femore.
Queste fratture, poiché sono la conseguenza della severa soppressione del turnover osseo, presentano una guarigione difficile e la chirurgia è spesso complessa.
Il trattamento deve essere differenziato in considerazione del quadro radiografico di frattura completa o incompleta.
Il trattamento delle fratture complete è la riduzione e la sintesi; poiché i bifosfonati inibiscono il rimodellamento osteoclastico, sono da preferire sistemi di sintesi come l'inchiodamento endomidollare che permettono una guarigione con formazione di callo osseo. I chiodi endomidollari lunghi, oltre a consentire una buona sintesi, proteggono tutto il femore e sono da preferire alle placche che hanno un alto tasso di fallimenti.
Non vi è unanimità in letteratura, invece, sul trattamento delle fratture incomplete; alcuni autori sostengono che l'inchiodamento preventivo debba essere eseguito in caso di dolore severo e, nei casi di dolore lieve, il trattamento può essere conservativo; tuttavia se, dopo 2-3 mesi, non vi è miglioramento, bisogna eseguire l'inchiodamento preventivo prima che si verifichi una frattura completa [1]. Altri autori, sostengono che il trattamento conservativo non è efficace poiché, nella maggior parte dei casi, le fratture da stress, evolvono in fratture complete [2,3].
In conclusione, in assenza di evidenze certe sul trattamento, ogni chirurgo dovrebbe valutare con molta attenzione ogni singolo caso; tuttavia in caso di dolore con evidenza radiografica di frattura da stress è indicato eseguire una chirurgia preventiva per evitare la rottura completa del femore; per quanto riguarda invece l'utilizzo dei bifosfonati come terapia per l'osteoporosi, il bilancio complessivo dei benefici e dei rischi rimane favorevole.

Bibliografia:
• Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. Shane E, Burr D, et. Al. American Society for Bone and Mineral Research. J Bone Miner Res. 2010 Nov;25(11):2267-94. Erratum in: J Bone Miner Res. 2011 Aug; 26 (8): 1987.
• Nonoperative versus prophylactic treatment of bisphosphonate-associated femoral stress fractures. Banffy MB, Vrahas MS, Ready JE, Abraham JA. Clin. Orthop. Relat. Res. 2011 Jul; 469 (7): 2028-34.
• Is surgery necessary for femoral insufficiency fractures after long-term bisphosphonate therapy? Ha YC, Cho MR, Park KH, Kim SY, Koo KH. Clin. Orthop. Relat. Res. 2010 Dec; 468 (12): 3393-8.

LE COMPLICANZE CARDIOVASCOLARI DEI FARMACI ANTIFRATTURATIVI

R. Nuti
Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze. Università di Siena

La prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi è ad oggi possibile attraverso numerosi farmaci, il cui impiego può essere reso problematico dalla possibilità di effetti collaterali.
I Bisfosfonati (BF) sono largamente impiegati nella pratica clinica per il trattamento dell'osteoporosi. Oltre ai noti effetti collaterali (disturbi gastrointestinali per la somministrazione orale e sindrome simil-influenzale per la somministrazione parenterale), è stato recentemente segnalato un aumentato rischio di aritmie cardiache. Poiché la fibrillazione atriale rappresenta un fattore di rischio maggiore per stroke, tromboembolismo e scompenso cardiaco e visto che l'osteoporosi è una causa maggiore di morbilità e mortalità, l'associazione tra uso di bisfosfonati e fibrillazione atriale può avere delle importanti implicazioni sul piano della salute pubblica. Sulla base di tali premesse, diversi studi hanno valutato l'associazione tra fibrillazione e flutter atriale ed uso di bifosfonati per il trattamento dell'osteoporosi. La prima segnalazione dell'associazione tra l'uso dei BF e l'insorgenza delle fibrillazione atriale (FA) è stata fatta ad Black e coll. nello studio HORIZON (Health Outcome and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly) Altri studi hanno valutato l'associazione tra FA e uso orale dei bisfosfonati. Per spiegare il meccanismo con il quale i bisfosfonati somministrati per via endovenosa indurrebbero un aumentato rischio cardiovascolare di FA è stato chiamato in causa l'effetto ipocalcemizzante di tali farmaci. La variazione della calcemia, seppure lieve, potrebbe alterare i meccanismi di regolazione dei canali del calcio all'interno delle cellule atriali e predisporre alla fibrillazione atriale. Un'altra ipotesi che è stata chiamata in causa è che i BF somministrati per via parenterale stimolino il rilascio di citochine infiammatorie (TNFalfa e Interleuchina 6) e che queste ultime possano essere responsabili dell'aumentato rischio cardiovascolare. Più complesso è fornire una spiegazione per l'associazione della FA con l'impiego orale dei bisfosfonati. Infatti la loro somministrazione orale non si accompagna né a ipocalcemia né a rilascio di citochine.
L'attività antifratturativa del teriparatide e' legata alla capacita' del farmaco di stimolare l'attiva neoformativa degli osteoblasti. Lo studio clinico sull'impiego del teriparatide nell'osteoporosi conclamata non ha sottolineato eventi avversi in campo cardiovascolare. La possibile insorgenza di ipercalcemia dovrebbe comunque consigliare cautela nell'uso di digitale.
Per quanto riguarda i SERMS (Selective Estrogen Receptor Modulators) ed il raloxifene in particolare sono stati segnalati: eventi tromboembolici venosi profondi (trombosi venosa profonda, embolia polmonare, trombosi venosa retinica) e tromboflebite venosa superficiale. Per il Ranelato di Stronzio, farmaco che stimola sia la formazione di tessuto nuovo osseo e, contemporaneamente, migliora la microarchitettura ossea, è stata riportata una aumentata incidenza annuale di eventi trombo embolici. Il Denosumab, anticorpo monoclonale" umano, agisce sul principale sistema di attivazione degli osteoclasti, il sistema "RANK/RANKL/osteoprotegerina: sia nello studio registrativo che nella sua estensione non sono stati segnalati eventi avversi significativi in campo cardiovascolare. In considerazione del fatto che RANKL e OPG giocano un ruolo potenziale nella regolazione del meccanismo di calcificazione vascolare, potrà essere interessante valutare un eventuale ruolo del farmaco nel rischio cardiovascolare.



IL CLODRONATO: IERI, OGGI E DOMANI

B. Frediani
Sezione di Reumatologia. Università di Siena

Il Clodronato appartiene alla prima generazione della numerosa famiglia dei Bisfosfonati, quelli non azotati, distinguendosi però già nei primi studi degli anni '70 dall'Etidronato, potente antiriassorbitivo a livello osteoclastico, che però determinava un deficit della mineralizzazione dell'osso di tipo osteomalacico ben evidenziata con l'istomorfometria. L'esperienza comune ed alcuni lavori clinici e biologici hanno dimostrato che il Clodronato ha un effetto antalgico che si esplica non solo nei pazienti fratturati ma anche in pazienti affetti da osteoartrosi o da artrite. Il farmaco pertanto si inserisce bene nel programma terapeutico del paziente reumatico anche per i suoi effetti sintomatici. Ma il Clodronato a piccole dosi (2mg) avrebbe anche effetti protettivi sulla cartilagine (è infatti prevista l'introduzione della formulazione intraarticolare) e a dosi 10-100 volte superiori ha certamente effetti antiflogistici e più in particolare antimacrofagici e anticitochinici (IL-1, IL-6, TNFalfa, PGE). Questi effetti sono amplificati dall'inserimento del Clodronato in liposomi monostrato. Il farmaco va pertanto considerato un adiuvante nella terapia dell'artrite la cui origine oggi è fatta ricondurre ad una forte attivazione osteoclastica indotta dall'aumento delle citochine e del rapporto RANKL/OPG. E' evidente che il Clodronato può agire a monte sulle citochine ed a valle sull'effettore osteoclastico.

A livello locale l'effetto antiflogistico ed antimacrofagico sarebbe alla base della capacità di stabilizzare la protesi, come dimostrato a livello del ginocchio e dell'anca.

Ampiamente noto è l'impatto sulla patologia algodistrofica con riduzione netta a partire dal terzo mese di terapia parenterale dell'edema midollare. Lo stesso dicasi, pur in assenza di una adeguata letteratura, per quanto riguarda la terapia dell'osteonecrosi nei primi due stadi soprattutto se parcellare, come accade a livello sub condrale nell'osteoartrosi.

A livello sistemico gli studi pubblicati, che dimostrano l'effetto antifratturativo, sono fondamentalmente tre: due di McCloskey pubblicati nel 2004 e nel 2007 sul JBMR ed il nostro che riguarda la prevenzione delle fratture nell'OP da cortisonici.

In questi studi è stata utilizzata una dose di 800 mg /die per os o di 100 mg i.m./settimana, che sostanzialmente si equivalgono se si tiene conto che l'assorbimento del clodronato per os è mediamente dell'1,9%. Tuttavia una serie di lavori in cui venivano utilizzate dosi superiori (1600 mg per os) con maggiore efficacia sulla massa ossea, soprattutto in popolazioni a più alto rischio, ci ha indotto ha prospettare l'utilizzo della formulazione i.m. di 200 mg. Abbiamo innanzitutto dimostrato in un primo studio l'equivalenza densitometrica di 200 mg i.m./14 gg rispetto a 100 mg i.m./7 gg, successivamente in un secondo studio abbiamo dimostrato la maggiore efficacia densitometrica di 200 mg/settimana rispetto a 100 mg/settimana, questo in modo più evidente a livello femorale, laddove il farmaco non era risultato prevenire le fratture femorali per i non adeguati incrementi di massa ossea.a quel livello. Del resto anche nel caso dell'Ibandronato la dose mensile era stata raddoppiata rispetto al trial registrativo, per ottimizzare gli effetti sulla massa ossea femorale e quindi poter prevenire le fratture femorali. Un recente studio della nostra scuola conferma la maggiore efficacia di 200 mg i.m./settimana anche nella terapia dell'OP da cortisonici, questa volta anche in termini di riduzione della incidenza fratture vertebrali (oltre il 50%).

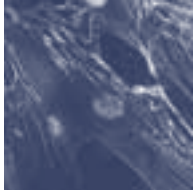
Pertanto, in base alla fascia di rischio, sia essa individuata in base alla BMD ed alla presenza di almeno 1 fattore di rischio, sia essa più correttamente individuata tramite la carta del rischio (FRAX o DEFRA), si può prospettare un utilizzo differenziato del 100 mg i.m. e del 200 mg i.m., settimanalmente od ogni 14 gg, adattando così le dosi al rischio di frattura ed alla gravità della sintomatologia dolorosa, nonchè migliorando la comodità di impiego e conseguentemente la aderenza alla terapia.

L'ANDROLOGO NELLE MALATTIE DEL METABOLISMO OSSEO

C. Foresta
Dipartimento di Medicina Molecolare, Università degli Studi di Padova

Fino a pochi anni fa l'unico legame rilevante tra testicolo e osso sembrava essere l'azione mediata dagli ormoni sessuali sull'accrescimento e sul metabolismo osseo, ad oggi non si possono non considerare le influenze del testicolo sull'idrossilazione della Vitamina D e sulla produzione di INSL3. Anche l'osso influenza il funzionamento testicolare tramite l'Osteocalcina che stimola direttamente le cellule del Leydig a produrre testosterone. E' ben noto che gli ormoni sessuali influenzano sia l'accrescimento che il metabolismo osseo. Il meccanismo d'azione del Testosterone è principalmente di tipo genomico, tramite l'attivazione del suo recettore nucleare AR (Androgen Receptor), ma può anche mediare azioni rapide di tipo non genomico tramite l'attivazione di un recettore di membrana. Il testosterone può essere convertito ad estradiolo dall'enzima aromatasi e quindi agire anche sui recettori estrogenici ERα ed ERβ (Estrogen Receptor). AR, ERα ed ERβ sono espressi dagli osteoblasti, osteoclati, osteociti e dalle cartilagini di accrescimento, il picco di produzione di ormoni sessuali che si verifica durante la pubertà si collega strettamente con il rapido aumento di massa ossea che si verifica durante l'adolescenza, contribuendo a determinare le ben note differenze correlate con il genere sessuale sullo scheletro osseo degli adulti. Complessivamente i maschi raggiungono un picco di massa ossea più elevato che nell'età adulta tendono a perdere più lentamente rispetto alle donne.
Gli androgeni esercitano l'azione più efficace sull'osso trabecolare aumentando il numero di trabecole e inibendone il riassorbimento. Diversi studi hanno dimostrato come mutazioni naturali o manipolazioni artificiali inattivanti il gene che codifica per l'AR determinino una ridotta mineralizzazione del periostio e un incremento del riassorbimento dell'osso trabecolare. Tradizionalmente nell'uomo non si era mai data troppa importanza al ruolo degli estrogeni sul metabolismo osseo, tuttavia è stato dimostrato come l'inattivazione del recettore ERα o dell'enzima aromatasi conduca a severa osteopenia ed osteoporosi nonostante livelli normali o aumentati di testosterone. Altri studi hanno dimostrato come in questi uomini osteopenici un'eventuale supplementazione di estrogeni possa significativamente aumentare la densità minerale ossea. Queste evidenze suggeriscono che, almeno in parte, l'azione degli androgeni sulla crescita del periostio siano mediate dalla conversione ad estradiolo. In particolare alcuni studi affermano che nell'uomo la BMD sia più strettamente correlata alla concentrazione di estrogeni che di testosterone, conferendo al ruolo dell'estradiolo quasi il 70% del potere degli ormoni sessuali sul metabolismo osseo. L'ipogonadismo maschile è un chiaro fattore di rischio per osteoporosi, secondo lo studio HIM (Hypogonadism in male study) circa il 39% degli uomini di almeno 45 anni è ipogonadico, un altro studio stima che il 66% dei maschi con fratture patologiche potrebbero essere ipogonadici. Attualmente si è compreso che la cellula del Leydig è coinvolta assai più profondamente nel condizionare lo stato di mineralizzazione ossea del maschio, in particolare riveste almeno altri due ruoli molto importanti: la produzione dell'ormone INSL3 e l'idrossilazione in posizione 25 della Vitamina D che è mediata dall'enzima CYP2R1. INSL3 è un peptide sintetizzato dalle cellule del Leydig sotto stimolo LH-dipendente e svolge un importante ruolo nella funzionalità degli osteoblasti. E' stato recentemente dimostrato che uomini e topi deficitari nell'espressione del recettore RXFP2 per INSL3 presentano una ridotta massa ossea e altri difetti nella funzionalità osteoblastica compreso un indebolimento dell'azione osteoclastica. La riduzione dei livelli circolanti di INSL3 è associata a diverse patologie a carico della cellula del Leydig come infertilità, sdr. Klinefelter, obesità, ipogonadismo. L'enzima CYP2R1 è ritenuto essere l'enzima chiave dell'idrossilazione della vitamina D in posizione 25, tale enzima è altamente espresso nel testicolo ed in particolare dalle cellule del Leydig e la sua espressione viene ridotta in caso di danno testicolare, causando una riduzione nei livelli circolanti di 25 (OH) Vitamin D che può portare ad osteopenia ed osteoporosi. Studi di popolazione hanno rilevato un'associazione tra livelli di testosterone e di 25(OH) Vitamin D evidenziando come l'ipogonadismo sia primario che secondario, presenta frequentemente livelli di Vitamina D deficitari. Studi recenti del nostro gruppo hanno dimostrato come l'espressione dell'enzima CYP2R1 sia LH dipendente e che pazienti infertili affetti da testicolopatia primaria (severa oligozoospermia o Sdr. A sole cellule del Sertoli) sono ad elevato rischio di avere una ridotta massa minerale ossea seppur i livelli di testosterone siano nel range di normalità. Per questo motivo i livelli circolanti di INSL3 e 25(OH) Vitamin D potrebbero essere considerati "markers" precoci di insufficienza testicolare.
Nel complesso dialogo ormonale tra gli organi non si può non ricordare che anche l'osso produce un ormone direttamente rivolto al testicolo: l'Osteocalcina la quale agisce direttamente sulle cellule del Leydig, tramite il proprio recettore GPRC6A, stimolando la produzione di Testosterone.

Karsenty, G. (2012) The mutual dependence between bone and gonads. J Endocrinol 213,107 114
Foresta C. (2011) Bone mineral density and testicular failure: evidence for a role of vitamin D 25-hydroxylase in human testis. J Clin Endocrinol Metab. 96: 646-52.
Ferlin A. (2011) Profiling insulin like factor 3 (INSL3) signaling in human osteoblasts. PLoS One. 6):e29733.



I NUOVI METALLI POROSI

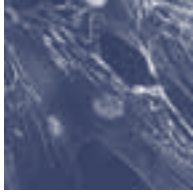
F. Matassi MD, M. Innocenti MD
Clinica Ortopedica – Università degli Studi di Firenze

I metalli porosi rappresentano una nuova categoria di biomateriali impiegati in ortopedia per favorire la rigenerazione ossea e la fissazione degli impianti. Si tratta di biomateriali a elevato contenuto tecnologico realizzati prevalentemente in Titanio o in Tantalio e lavorati in modo da ottenere una organizzazione micro e macro porosa che permette alle cellule del tessuto osseo di aderire, proliferare e differenziarsi all'interno di queste strutture fino alla formazione di tessuto osseo sano.
Sono dunque strutture osteoconduttive, biocompatibili, radiolucenti, facilmente modellabili con elevate proprietà meccaniche altamente simili al tessuto osseo. Tuttavia tra i vari requisiti che devono avere come biomateriali osteoconduttivi, non ottemperano alla biodegradabilità. Sono infatti delle strutture che permangono all'interno del tessuto osseo mantenendo la loro forma e proprietà meccaniche per tutta la durata del processo di rigenerazione ossea e non vanno incontro a riassorbimento.
Grazie alle loro proprietà sia biologiche che meccaniche i metalli porosi sono particolarmente indicati per la realizzazione di impianti in grado di sopportare il carico del peso corporeo. Vengono infatti comunemente impiegati negli impianti protesici sia come superfici di rivestimento sia più recentemente come materiali veri e propri per l'intera realizzazione della componente protesica. Questo ha permesso un incremento dell'osteointegrazione degli impianti anche in quei pazienti anziani osteoporotici in cui il potenziale rigenerativo osseo risulta ridotto. Grazie inoltre alla elevata malleabilità di questi materiali è stato possibile realizzare svariate forme come semilune, coni e spessori di varie dimensioni che permetto di colmare grossi difetti ossei nei casi più complessi di chirurgia protesica di revisione in modo da garantire una maggior stabilità primaria dell'impianto e di favorirne una successiva osteointegrazione.
Numerosi studi in vivo ed in vitro sulla rigenerazione ossea impiegando metalli porosi come scaffold hanno evidenziato risultati incoraggianti. Preliminari studi in vivo inoltre hanno evidenziato un incremento della osteointegrazione impiegando metalli porosi rivestiti da strutture proteiche come collagene o altri fattori di crescita in grado di promuovere l'adesione degli osteoblasti e la loro proliferazione.
Si tratta di un argomento di recente interesse ed in continua evoluzione. La direzione futura dei ricercatori in questo campo è volta a impiegare strutture osteoconduttive, fattori di crescita osteoinduttivi e culture cellulari in modo da realizzare uno scaffold intelligente (smart scaffold) che contenga tutte le informazioni e le potenzialità per generare tessuto osseo.

RISULTATI DI UNA INDAGINE DI ADERENZA

F. Conti[1], P. Piscitelli[2], L. Giolli[3], G. Di Tanna[4], G. Italiano[5], A. Parma[6], M.C. Caffetti[7], A. Guazzini[2], M. L. Brandi[2]
[1]Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma; [2]Università degli Studi di Firenze; [3]ASF Firenze; [4]Università di Roma "La Sapienza"; [5]Azienda Ospedaliera S. Anna e S. Sebastiano, Caserta; [6]Istituto Medico Eliakos, Trieste; [7]Ospedale di Voghera, Azienda Ospedaliera di Pavia.

Obiettivi. L'indagine ADVICE (ADherence in VItamin-D and Calcium Embedded or not) si proponeva di monitorare l'aderenza a 12 mesi nei confronti delle supplementazioni con calcio e vitamina D, evidenziando al contempo l'esistenza di fattori in grado di influenzarla ed eventuali preferenze posologiche da parte di pazienti che consecutivamente si rivolgono a servizi ambulatoriali dedicati alla diagnosi e cura dell'osteoporosi, sottoposti a visita ogni 6 mesi. Metodi. L'indagine si è svolta tra il 2010 e il 2011 presso 35 centri uniformemente distribuiti nelle diverse regioni d'Italia. Per ogni paziente sono state raccolte dettagliate informazioni anamnestiche e cliniche (inclusi T-score e dati biochimici). Ad ogni soggetto è stato esplicitamente richiesto di indicare se stava già assumendo una supplementazione con calcio e vitamina D. Oltre alla prima visita (T0), tutti i pazienti sono stati sottoposti a follow-up a 6 e 12 mesi (T6 e T12). In ogni visita di controllo si procedeva a raccogliere nuovamente tutte le informazioni cliniche non anamnestiche. Particolare rilievo è stato posto nella registrazione dell'insorgenza di eventi avversi legati alla supplementazione o alle eventuali terapie antifratturative contemporaneamente assunte. La valutazione della compliance in ogni punto di controllo (e anche al momento della prima visita per i pazienti non-naive) si basava sul punteggio alla Morinsky Medication Adherence Scale, una scala ad 8 domande, validata in letteratura per determinare l'aderenza terapeutica (0-5: scarsa; 6-7: accettabile; 8: ottimale). Risultati. Hanno partecipato all'indagine 732 donne (età media 66.9 anni; BMI medio: 25.3) e 30 uomini (età media 71.9 anni; BMI medio: 24.5), dei quali rispettivamente il 34% (n=245) e il 66% (n=20) riferivano pregresse fratture da traumi a bassa energia. I pazienti che avevano già assunto calcio e vitamina D erano 385 (non naive: 54%). Erano invece 329 (46%) i soggetti naive a supplementazioni con calcio e vitamina D. Il 18% (n=65) dei pazienti non naive segnalavano alla prima visita (T0) eventi avversi legati all'assunzione della supplementazione. In totale, 309 pazienti (43%) stavano contemporaneamente assumendo una qualsiasi terapia antifratturativa (bisfosfonati o altre molecole). Si disponeva di dati densitometrici ottenuti mediante DXA o QUS per 511 soggetti, di cui il 45% (n=229) risultavano osteoporotici e il 44% osteopenici (n=224). Per le donne, il T-score lombare medio era pari a -2.3, mentre quello femorale totale assumeva in media un valore di -1.8 (negli uomini era pari rispettivamente a -2.5 e -2.0). Il punteggio medio totalizzato alla scala di Morinsky dai pazienti non naive era pari a 5.72, 6.19 e 6.18 rispettivamente in T0, T6 e T12. Il punteggio di Morinsky dei pazienti naive passava, invece, da 5.78 in T6 a 6.39 in T12. Quindi, la compliance alla supplementazione con calcio e vitamina D in generale migliora e il punteggio della scala di Morinsky passa dalla fascia di scarsa compliance (Morinsky <6) ad accettabile (6-7). Il dato è statisticamente significativo (p=0.0188). L'aumentare dell'età risultava significativamente associata alla variazione del punteggio di Morinsky (per ogni anno l'aderenza aumenta di 0.022 punti con p=0.038 e IC 0.001-0.043). In altri termini, più la persona è anziana, più aumenta la differenza osservata in termini di miglioramento della compliance. L'insorgenza di eventi avversi legati alla supplementazione influenza in maniera negativa e statisticamente significativa (p<0.05) l'aderenza nella visita immediatamente successiva. L'aver subito una pregressa frattura o la concomitante assunzione di una qualsiasi terapia antifratturativa non influenzano in maniera statisticamente significativa l'aderenza alla supplementazione, così come le diverse posologie o formulazioni di calcio e vitamina D. Conclusioni. Un'azione di rinforzo motivazionale come quella realizzata dalla presente indagine sembra migliorare nel breve periodo (già dopo 6 mesi) l'aderenza alla supplementazione con calcio e Vitamina D. Tale effetto si è evidenziato sia nei pazienti non naive sia in quelli naive ed appare raggiungere il livello massimale di plateau entro i primi 6 mesi.



IL CALCIFEDIOLO: INDICAZIONI E POSOLOGIA

A. Rubinacci
Unità Osteoporosi e Metabolismo Minerale ed Osseo, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Il calcifediolo, definito anche calcidiolo, 25idrossivitamina D o 25OHD, rappresenta il primo metabolita idrossilato della vitamina D ed, essendo l'immediato precursore della forma ormonale attiva 1α,25-diidrossivitamina D, e' considerato un pro-ormone. La sua sintesi, ritenuta primariamente epatica ma a cui partecipano anche altri organi, può essere catalizzata da diverse 25-idrossilasi (CYP2R1, CYP27A1, CYP3A4, CYP2D25) tutte presenti sia in frazioni endocellulari mitocondriali che microsomiali. L'unica operativa a concentrazioni fisiologiche di vitamina D è la CYP2R1, mentre le altre CYP si attivano quando detto substrato raggiunge concentrazioni non fisiologiche. La CYP2R1 è ubiquitaria sia nei tessuti fetali che dell'individuo adulto, ma la sua espressione massima è presente nel tessuto testicolare. Il calcifediolo circolante è legato per il 99% ad una proteina vettrice (Vitamin D Binding Protein, DBP) e, non essendo apparentemente sottoposto a feed-back regolatorio, è espressione dell'esposizione individuale alla vitamina D, nonchè dell'integrità dei suoi meccanismi di sintesi (CYP2R1), catalisi (CYP24A1) e circolo (DBP,) le cui efficienze sono in parte, sotto controllo genetico.
Il calcifediolo è incluso nella farmacopea europea e può essere somministrato in gocce orali diluite in glicole propilenico. E' rapidamente assorbito in condizioni normali e va incontro ad un ridotto assorbimento e ad una degradazione più rapida, come la sua quota endogena, in caso di sindromi da malassorbimento con alterato circolo enteroepatico. Il picco plasmatico dopo somministrazione orale è ottenuto in 4-8h e l'emivita plasmatica è di solo 2 settimane circa: caratteristiche farmacodinamiche che ne suggeriscono la somministrazione giornaliera e non refratta al fine di evitare rapide oscillazioni non fisiologiche della sua concentrazione plasmatica. Somministrazioni continue di calcifediolo a dosaggio costante raggiungono quindi il valore di plateau a tempi proporzionalmente più lunghi in funzione della dose somministrata. In considerazione delle sue caratteristiche farmacodinamiche, il calcifediolo trova indicazione nelle forme di insufficienza/deficienza endogena di vitamina D ovvero in quelle forme non nutrizionali in cui il basso valore plasmatico di 25OHD (<20 ng/ml secondo Institute of Medicine; <30ng/ml secondo Endocrine Society) è primariamente indotto da un difetto genetico che ne impedisca la sintesi, oppure da un farmaco e/o da una condizione patologica che ne condizioni sintesi, catalisi e circolo. A prescindere dalla rarità di una mutazione disattivante la forma microsomiale della CYP2R1 che determina le classiche stigmate del rachitismo, le forme di deficienza endogena di vitamina D che possono beneficiarsi del trattamento con calcifediolo sono più frequenti di quanto generalmente non si consideri e rappresentano, di fatto, cofattori di variabilità della risposta individuale alla somministrazione di colecalciferolo. Esse spaziano dalla riduzione del filtrato glomerulare, alle alterazioni del circolo enteroepatico, al malassorbimento, alla presenza di malattie nonchè all'uso di farmaci inibitori del citocromo P450, all'obesità etc. come da indicazioni ministeriali in scheda tecnica. La recente osservazione che le alterazioni del tessuto testicolare, sede della CYP2R1, si associano ad un basso valore plasmatico di 25OHD apre nuove prospettive di utilizzo, meritevoli d'indagine.
Vi è tuttavia un rinnovato interesse nell'uso del calcifediolo a dosaggi fisiologici giornalieri, tanto da renderlo recentemente oggetto di studi comparativi con il colecalciferolo (1), anche nelle condizioni di deficienza esogena di vitamina D più comuni come quelle nutrizionali che si realizzano in età senile. Detto interesse é dato dalla potenza più elevata del colecalciferolo nell'indurre un aumento della concentrazione plasmatica di 25OHD, nonchè dalla rapidità e controllabilità diretta dell'effetto di normalizzazione della concentrazione plasmatica di 25OHD. Tuttavia non vi sono prove dirette sulla sua efficacia antifratturativa e mancano dati conclusivi sulla variabilità della risposta individuale (incrementi del 25OHD serico) alla sua somministrazione orale, sui fattori che la determinano (BMI, GFR, età, sesso etc) e sulla potenza relativa al colecalciferolo a parità di dose (µg/die) che varia da un minimo di 1.4/1 ad un massimo, più documentato, di 4.2-5/1 (2).

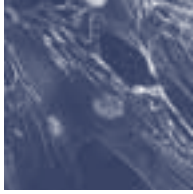
1. Bischoff-Ferrari HA et al J Bone Miner Res. 2011 Oct 25. doi: 10.1002/jbmr.551. [Epub ahead of print]
2. Cashman KD et al Am J Clin Nutr. 2012 Jun;95(6):1350-6. Epub 2012 May 2.

LA VITAMINA D IN ODONTOIATRIA

F. Martelli
IRF in Microdentistry, Via dell'Ariento,4 50121 Firenze

La vitamina D nelle sue varie forme svolge, insieme a importantissimi effetti su altri organi e apparati, un ruolo cruciale nella regolazione del metabolismo osseo e della risposta immunitaria. Nonostante la sua azione sia conosciuta già dagli anni 30, studi significativi sul ruolo che la sua carenza può avere nell'eziopatogenesi delle patologie orali, in particolare della parodontite, sono praticamente assenti. Né è servito, ad attirare l'attenzione degli odontoiatri sull'argomento, l'avvento, alla metà degli anni 80, dell'era della osseo-integrazione, con la nascita dell'implantologia e il conseguente sviluppo di sofisticate tecniche ricostruttive delle basi mascellari ai fini riabilitativi. Nell'insorgenza e nella progressione della malattia parodontale, l'infezione microbica è essenziale anche se il livello di suscettibilità individuale alla parodontite è influenzato dalla risposta immunitaria dell'ospite. Proprio per gli effetti prodotti a livello osseo e immunitario, la Vitamina D potrebbe ricoprire un ruolo chiave in odontoiatria. Sulla base delle numerose evidenze scientifiche che confermano l'associazione tra i polimorfismi del gene VDR e la parodontite, IRF in Microdentistry ha condotto per la prima volta uno studio interamente realizzato su un campione di pazienti italiani affetti da parodontite cronica e aggressiva, che ha evidenziato una marcata correlazione tra il genotipo TT, relativo al polimorfismo TaqI del gene VDR (Vitamin D Receptor), e l'insorgenza della malattia parodontale in particolare nella forma cronica (OR 3.59) (1). Inoltre, dati presenti in letteratura e risultati preliminari ottenuti da studi in corso condotti dal nostro istituto, associano il polimorfismo TaqI TT a ridotti livelli sierici di Vitamina D3 (2). Tale deficit vitaminico potrebbe giustificare sia una ridotta densità ossea a livello mascello-mandibolare che favorirebbe una più rapida colonizzazione da parte dei batteri parodontopatici, che una ridotta risposta immunitaria del paziente con conseguente aumento della suscettibilità individuale all'insorgenza/progressione della malattia parodontale e a complicanze implantari. Tuttavia ad oggi, l'idea che la prognosi dei denti affetti da parodontite o degli impianti osseo-integrati debba tener conto dei livelli plasmatici di vitamina D, e di eventuali varianti geniche che condizionino la funzionalità del suo recettore non è stata presa nella giusta considerazione dal mondo odontoiatrico. L'avvento delle nuove tecniche diagnostiche biomolecolari, il costo irrisorio dei test sui polimorfismi, e l'inserimento nei protocolli diagnostici della MOC renderebbe infatti possibile uno screening sistematico dei pazienti parodontali e implantari effettuando diagnosi precoci di osteopenia/osteoporosi, indirizzando i pazienti dallo specialista anche con due o tre decenni di anticipo e decidere di conseguenza se, quanta, e per quanto tempo inserire nella dieta un supplemento di vitamina D.

References:
1. Martelli FS, Mengoni A, Martelli M, Rosati C, Fanti E. VDR TaqI polymorphism is associated with chronic periodontitis in Italian population. Arch Oral Biol. 2011 Dec;56(12):1494-1498.
2. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. Nature. 1994; 367(6460):284–287.



LA DIAGNOSI PRECOCE DELLE FRATTURE VERTEBRALI

G. Guglielmi
Università degli Studi di Foggia - Dipartimento di Diagnostica per Immagini - IRCCS Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" - San Giovanni Rotondo

Le fratture vertebrali rappresentano la conseguenza più frequente di osteoporosi e si verificano con maggiore incidenza preferenzialmente nella popolazione femminile in post-menopausa. Si è stabilito che la presenza di una frattura vertebrale è un fattore di rischio per eventuali fratture osteoporotiche successive, spesso in associazione con una bassa densità ossea. Spesso tuttavia, molte di esse restano misconosciute e possono rimanere silenti. La mancata diagnosi e il conseguente mancato trattamento delle fratture vertebrali rappresenta un problema ben noto a livello mondiale. Il riconoscimento delle fratture vertebrali è richiesto per legge per la prescrizione di farmaci nel trattamento dell'osteoporosi. Tale riconoscimento può essere ottenuto attraverso la diagnostica strumentale che permette la valutazione quantitativa e qualitativa del tessuto osseo. Da un punto di vista qualitativo è possibile identificare le fratture sia appendicolari che vertebrali e seguire nel tempo la loro storia naturale. Da un punto di vista quantitativo è possibile misurare, con buona accuratezza e precisione, la densità ossea, identificando in tal modo i soggetti a maggior rischio di frattura.
La radiologia convenzionale rappresenta l'indagine più frequentemente utilizzata per studiare il tessuto osseo. Tuttavia questa metodica è in grado di rilevare un'osteopenia solo quando si verifica una perdita ossea di notevole entità (circa 30%). La radiografia della colonna vertebrale è ancora un valido aiuto nella diagnosi e nel follow-up delle fratture vertebrali. I segni radiografici caratteristici sono la riduzione della trabecolatura orizzontale, il rinforzo di quella verticale, la maggior evidenza delle limitanti vertebrali, la presenza di una o più deformità del corpo vertebrale, la rarefazione dell'osso trabecolare con conseguente aumento della radiotrasparenza e l'assottigliamento dell'osso corticale con il relativo aumento del diametro del canale midollare. L'introduzione della densitometria ossea nella pratica clinica consente di misurare con accuratezza e precisione la densità minerale ossea a livello dei diversi siti scheletrici, permette di valutare la massa ossea nelle diverse età e rende possibile la comprensione della relazione tra densità ossea e rischio di frattura. La DEXA(Dual Energy X-Ray Absorptiometry), attraverso un fascio di raggi X composto da fotoni con due diverse energie (costante e ad impulsi), consente di discriminare tra il tessuto osseo e i tessuti molli, permettendo la valutazione della massa ossea nelle sedi appendicolari e assiali. La DEXA può essere utilizzata per la valutazione del rischio frattura mediante il FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), che permette una valutazione del rischio assoluto di frattura a 10 anni e rappresenta uno strumento di screening di notevole utilità, in grado di garantire una maggiore efficienza nella prevenzione farmacologica della prima frattura da osteoporosi. La Tomografia Computerizzata Quantitativa assiale (aQCT) e la tomografia computerizzata quantitativa periferica (pQCT) sono attualmente le uniche tecniche non invasive che misurano la reale densità di tessuto osseo in un determinato volume in mg\cm3, a differenza di altre metodiche quali la DEXA, che risentono della sovrapposizione di altri tessuti (non ossei) presenti in un determinato distretto corporeo. La QCT mostra un'elevata sensibilità per la misurazione di osteopenia correlata all'età dopo la menopausa, poiché il turnover dell'osso trabecolare vertebrale è maggiore di quello dell'osso circostante corticale. La risonanza magnetica nucleare (RM) è utilizzata per la valutazione quantitativa della struttura ossea. Tale tecnica offre, infatti, la capacità di valutare in modo non invasivo il sistema muscolo-scheletrico, la struttura ossea e la composizione del midollo osseo in modo da analizzare l'architettura trabecolare ossea e le sue proprietà biomeccaniche nella predizione del rischio di frattura. La combinazione di informazioni sulla struttura dell'osso (riguardanti anche la componente organica e la qualità) può essere un più sensibile indicatore del rischio di frattura rispetto alla sola valutazione quantitativa della densità minerale. L'ultrasonografia ossea quantitativa (QUS) prevede la generazione di impulsi di ultrasuoni che vengono trasmessi (trasversalmente o longitudinalmente) attraverso il tessuto osseo indagato e, misurando la velocità degli ultrasuoni e le variazioni dell'onda ultrasonica, valuta la resistenza meccanica dell'osso. La morfometria vertebrale è la tecnica di misurazione delle altezze vertebrali anteriore, centrale e posteriore per l'identificazione quantitativa delle fratture vertebrali. Può essere eseguita sulle immagini ottenute con apparecchio radiologico tradizionale, morfometria radiografica (MRX: Morphometric X-ray Radiography) o su quelle ottenute con DEXA, morfometria assorbimetrica (MXA: Morphometric X-ray Absorptiometry). Una combinazione di visualizzazione semiquantitativa e metodi morfometrici quantitativi può essere l'approccio migliore per la definizione della frattura, come suggerito dalla National Osteoporosis Foundation e dall'International Osteoporosis Foundation (IOS).

Referenze

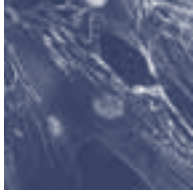
1. Guglielmi G, Perta A, Palladino D, Crisetti N, Mischitelli F, Cammisa M. Bone densitometry in the diagnosis and follow-up of osteoporosis. Radiol Med 2003;106(3 Suppl 1):29-35
2. Guglielmi G, Diacinti D, van Kuijk C et al.Vertebral morphometry: current methods and recent advances. Eur Radiol 2008;18:1484-1496
3. Schousboe TJ, DeBold RC. Reliability and accuracy of vertebral fracture assessment with densitometry compared to radiography in clinical practice. Osteoporos Int 2006;17:281–9.

PREVENIRE L'OSTEOPOROSI, GIOCANDO D'ANTICIPO

G. Colì
Centro Osteoporosi – U.O. Ortopedia e Traumatologia - P.O. Gallipoli

La prevenzione dell'osteoporosi, distinta in primaria, secondaria e terziaria, spesso viene messa in atto solo successivamente al manifestarsi della patologia con fratture da fragilità (prevenzione terziaria), perdendo l'opportunità di intervenire precocemente per ridurre lo sviluppo dell'osteoporosi e l'incidenza delle fratture.
Queste rappresentano la causa principale di ospedalizzazione nella fascia di età compresa tra i 10 ed i 14 anni e sono molti gli studi che dimostrano l'associazione tra massa ossea e rischio di frattura nell'infanzia. Per questo, negli ultimi anni, l'interesse per l'osteoporosi nell'età dello sviluppo è in progressivo aumento, con numerose pubblicazioni scientifiche che hanno confermato la frequente insorgenza di osteoporosi già in età giovanile. Questo aumento della patologia è probabilmente connesso, da un lato, al cambio dello stile di vita e delle abitudini alimentari e dall'altro lato all'aumentata sopravvivenza di bambini con patologie croniche predisponenti. Nell'ambito della prevenzione primaria dell'osteoporosi è importante non dimenticare che, nel determinismo dei difetti nella mineralizzazione ossea, la componente genetica è un fattore importante ma esistono anche influenze esterne che interferiscono con il metabolismo fosfo-calcico. Uno dei fattori principali da promuovere è il raggiungimento di un adeguato livello di mineralizzazione ossea durante l'accrescimento (picco di massa ossea - PMO). A tal proposito, la letteratura ha evidenziato che già a partire dalla vita intrauterina sono evidenti influenze sul PMO collegate alle abitudini di vita e nutrizionali materne, con particolare evidenza per i livelli di vitamina D e l'apporto dietetico di calcio. Altro ruolo molto importante nell'incremento della massa ossea è quello svolto dall'attività fisica durante l'età dello sviluppo. La prevenzione secondaria dell'osteoporosi, ancora poco adottata in età infantile, prevede la conoscenza e attenzione clinica al problema con una serie di step diagnostici sia strumentali che di laboratorio da mettere in atto in presenza di patologie predisponenti o in corso di terapie con farmaci a riconosciuto effetto osteopenizzante. Nella valutazione del contenuto minerale osseo, anche nell'età dello sviluppo il gold-standard è rappresentato dalla densitometria ossea a doppio raggio fotonico (DXA). Tale indagine è da prescrivere in tutti quei casi in cui si riscontri una frattura da fragilità o si rilevino dati clinici predisponenti, quali malattie o terapie con riconosciuta azione osteopenizzante. Tra le malattie che predispongono a demineralizzazione ricordiamo forme primitive quali l'Osteogenesi Imperfetta e l'Osteoporosi Idiopatica Giovanile, quelle secondarie a malattie infiammatorie croniche dell'età pediatrica, i malassorbimenti, i disordini endocrini, i soggetti talassemici. Il valore densitometrico DXA da considerare in età giovanile è lo Z-score, questo ci permette di fare diagnosi di osteoporosi se ridotto di oltre 2 Deviazioni Standard (-2 DS) rispetto alla media, associato a dati anamnestici di fratture da fragilità. Le tecniche ad ultrasuoni permettono lo screening di massa ma non consentono di seguire nel tempo l'evoluzione della massa ossea per inadeguatezza dell'intervallo richiesto nella esecuzione dei controlli con questa metodica. Le variazioni della densità minerale ossea nell'età dello sviluppo sono infatti molto rapide e non possono essere adeguatamente monitorate con gli ultrasuoni. L'indagine TAC periferica (pQCT) è sicuramente più precisa, ma i costi e la dose radiante assorbita non ne permettono l'utilizzo, soprattutto in fase di accrescimento. Con le attuali possibilità diagnostiche, la prevenzione terziaria dell'osteoporosi, volta a prevenire una "seconda frattura da fragilità", dovrebbe essere considerata un segno di parziale fallimento dell'attività sanitaria preventiva in campo di salute pubblica. Un corretto piano di prevenzione non può infatti prescindere da interventi che siano guidati da una maggiore attenzione alla ricerca di tutte quelle condizioni che possono predisporre l'individuo al mancato raggiungimento o precoce deterioramento della sua mineralizzazione scheletrica, per evitare di giungere a quadri di osteoporosi conclamata. E' necessario promuovere la sensibilità della classe medica ad una opportuna prevenzione primaria, sviluppare una adeguata educazione sanitaria pubblica e campagne di informazione a partire dalle gestanti nella seconda metà della gravidanza. Questo potrà permettere maggiore attenzione nell'osservare sane abitudini di vita e corretto comportamento alimentare promuovendo, già nel periodo intrauterino, un corretto sviluppo scheletrico del feto e successivamente favorire, già dai primi anni di vita fino alla maturità scheletrica, il raggiungimento di un adeguato PMO con ridotto rischio di frattura.

Cooper C. et al - Epidemiology of childhood fractures in Britain: a study using the general practice research database - J Bone Miner Res. 2004 Dec;19(12):1976-81. Epub 2004 Sep 20
Ferrari S, Bianchi ML et al for the IOF Committee of Scientific Advisors Working Group on Osteoporosis Pathophysiology - Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management -Osteoporosis Int. 2012 Jun 9
Goodfellow LR, et al. - Maternal diet, behaviour and offspring skeletal health - Int J Environ Res Public Health. 2010 Apr;7(4):1760-72.)



LA PREVENZIONE DELLE CADUTE

A. Ungar, M. Rafanelli, I. Iacomelli, M. A. Brunetti, A.Ceccofiglio, F. Tesi, N. Marchionni
Cardiologia e Medicina Geriatrica, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi Firenze, Università degli Studi di Firenze

Le cadute rappresentano una sindrome geriatrica che influenza morbilità, mortalità, riduzione della capacità funzionale, istituzionalizzazione e spesa sanitaria. Uno studio condotto in Utah (USA) mostra che la prevalenza delle cadute aumenta all' aumentare dell'età, che l'incidenza in ultrasessantacinquenni istituzionalizzati ed ospedalizzati è tre volte maggiore e che i traumi rappresentano la prima causa di ammissione al Dipartimento di Emergenza e Accettazione, di ricovero e la terza causa di mortalità trauma-correlata (1). L' incidenza può essere sottostimata per la difficoltà nella ricostruzione anamnestica, anche in assenza di decadimento cognitivo. Nel Regno Unito il costo totale per le cadute equivale ad almeno il 20% della spesa totale per i farmaci ed a 3.3 volte il fondo stanziato per salute mentale, coronaropatie, tumori ed assistenza sanitaria di base (2). La disabilità è la conseguenza con il maggior impatto sulla qualità della vita dell'anziano. In circa l'1% dei soggetti che cadono, si verifica una frattura di femore e quasi la metà degli anziani fratturati non possono tornare a casa o vivere da soli, con mortalità ad un anno del 20-30% e ripercussioni sulla capacità funzionale. Il 25-75% non recupera il livello funzionale pre-caduta, sia per quanto riguarda la deambulazione che le ADL (activities of daily living, attività del vivere quotidiano). È stato inoltre osservato che in un periodo di 10 anni di follow-up l'incidenza della frattura di femore non si è modificata, ad indicare la mancanza di misure preventive efficaci. Il rischio di una seconda frattura aumenta con l'età ed è maggiormente correlato alla dipendenza funzionale del paziente. La genesi è spesso multifattoriale, per modificazioni fisiologiche, condizioni patologiche età-correlate e fattori ambientali. La dinamica può essere accidentale, certa o testimoniata, da condizioni patologiche specifiche, quali ipoglicemia, attacchi ischemici transitori, cardiopatia aritmica o strutturale, ipotensione ortostatica. Quest' ultima ha una prevalenza del 5-30% nell'anziano in comunità, che incrementa all' aumentare dell' età e si associa a malattia cardio- e cerebrovascolare ed a rischio di caduta, sincope e morte. Anche la demenza può aumentare la probabilità di cadere, essendo associata ad alterazioni della percezione visuo-spaziale e dell'orientamento. Nei confronti di condizioni patologiche specifiche è possibile attuare un intervento mirato. Ad esempio la somministrazione di antiaritmici o l'impianto di un pacemaker; una caduta conseguente ad un'ipovolemia o disidratazione, richiede la somministrazione di liquidi per ristabilire l'equilibrio emodinamico. Particolare attenzione deve essere posta nella rivalutazione della terapia farmacologica, apportando eventuali modifiche di dosaggio o sospensioni, soprattutto per quanto riguarda farmaci antiipertensivi, diuretici e benzodiazepine. Le Linee Guida per la prevenzione delle cadute nell'anziano dell'American Geriatric Society indentificano inoltre strategie preventive nella modificazione dei rischi ambientali, con creazione di un ambiente residenziale facilitato, nel training di cammino ed in consigli sull'uso appropriato degli strumenti di ausilio. Non ci sono tuttavia conferme dirette che il solo uso di attrezzature d'ausilio possa prevenire le cadute. Quindi, mentre le attrezzature d'ausilio possono essere elementi efficaci di un programma d'intervento multifattoriale, il loro uso isolato, senza attenzione agli altri fattori di rischio, non può essere raccomandato. Raccomandato invece l'uso delle protezioni per prevenire le fratture dell'anca negli individui ad alto rischio. Possibili inoltre programmi per l'esercitazione dell'equilibrio. Sebbene l'esercizio abbia mostrato benefici comprovati, la tipologia ottimale, la durata e l'intensità per prevenire le cadute rimangono poco chiari (3). Più complessa è invece la gestione di quelle cadute che non possono essere inquadrate in alcuna delle suddette categorie e che quindi vengono definite "inspiegate". Rappresentano il 15% di tutte le cadute afferenti al Pronto Soccorso nel Regno Unito; il 34% di queste ha mostrato Ipersensibilità Senocarotidea, nel 50% di tipo cardioinibitorio. Cadute e traumi ad esse correlati si sono poi rispettivamente ridotti del 70 e 75% nei pazienti impiantati con pace-maker. Tali dati dimostrano che gli anziani con cadute inspiegate dovrebbero essere sottoposti a valutazione cardiovascolare e non solo. Le Linee Guida ESC (4) considerano infatti le cadute come condizione da porre in diagnosi differenziale con la sincope; acquista così valore anche la valutazione neuroautonomica, comprensiva di Tilt Test e massaggio dei seni carotidei in clino- ed ortostatismo, per confermare l'ipotesi di sincope neuroriflessa alla base di una caduta indeterminata. Infine, dato che le perdite di coscienza associate ad eventi aritmici non sempre sono precedute da prodromi e che i cambiamenti di struttura e funzione cardiovascolare età correlati riducono nell' anziano la capacità di tollerare emodinamicamente un' aritmia, aumentando il rischio di caduta, si ipotizza che il Monitoraggio Cardiaco Impiantabile possa rappresentare uno strumento in grado di identificare eventi correggibili.

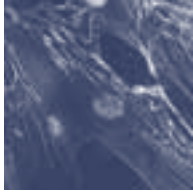
Bibliografia

1. Gangadhar Malasana MD, Brignole M, Marcos Daccarett MD, Randall Sherwood, Mohamed H Hamdan. The Prevalence and Cost of the Faint and Fall problem in the State of Utah. PACE 2011; 34: 278-283.
2. Scuffham P, Chaplin S, Legood R. Incidence and costs of unintentional falls in older people in the United Kingdom. J Epidemiol Community Health 2003; 57: 740-744.
3. American geriatrics society, British geriatrics society, American academy of orthopaedic surgeons Panel on Falls Prevention. Guideline for the Prevention of falls in Older Persons. J Am Geriatr Soc 2001.
4. Moya A, Sutton R, Ammirati F, Blanc JJ, Brignole M, Dahm JB et al. Task Force for the Diagnosis and Management of Syncope; Eur Heart J. 2009; 30 :2631-71.

I TRAUMI DEL CALCIATORE

U. G. Longo, V. Denaro
Cattedra e Scuola di Specializzazione in Ortopedia - Università Campus biomedico di Roma

Il calcio è uno degli sport più popolari in tutto il mondo, con circa 200 milioni di giocatori, professionisti e dilettanti. Proprio per la sua popolarità, è stato spesso proposto come strumento per prevenire o curare problemi di salute. Sebbene la partecipazione al calcio comporti significativi benefici fisici, riducendo il rischio di alcune importanti malattie cardiovascolari, la possibilità di incorrere in infortuni di gioco è elevato. In media, un giocatore di calcio d'elite soffre di 1,5-7,6 infortuni ogni 1.000 ore di esercizio e 12-35 infortuni ogni 1000 ore di partita. Esistono diversi fattori di rischio. Il più importante sembra essere il livello di gioco (il rischio sembra essere più alto nel calcio professionistico che nei giocatori dilettanti), il carico di esercizio, e il livello di allenamento. Il programma di prevenzione infortuni "The 11", sviluppato con il supporto della Fédération Internationale de Football Association (FIFA), mira a ridurre l'impatto dei fattori di rischio di infortunio nel calcio.



CICLISMO: SPORT PER LA SALUTE E CAUSA DI TRAUMA

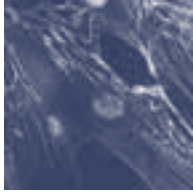
G. Boni[1], E. Bizzi[2], A. Migliore [2]
[1]CR Umbria FMSI, Amb. Medicina dello Sport – Foligno
[2]Dipartimento di Reumatologia, Ospedale San Pietro Fatebenefratelli - Roma

Il gesto atletico della pedalata sottopone alcune parti del corpo a sollecitazioni continue che possono determinare nel tempo alterazioni a livello di articolazioni, muscoli e tendini localizzate principalmente al ginocchio, alle caviglie, alla colonna vertebrale, soprattutto nel suo tratto lombosacrale, al collo, alle mani. Colonna Vertebrale: durante la pedalata si verifica un aumento della pressione all'interno dell'addome che tende a ridurre i carichi sulla colonna vertebrale lombare, mentre il ritmico movimento del passaggio tra zona lombare e pelvi permette di ridurre le sollecitazioni a carico del tratto lombo-sacrale provocate dalla continua flesso-estensione del tronco. Tratto cervicale: l'errata posizione sulla bicicletta magari condizionata da un manubrio troppo basso o da un casco troppo abbassato sulla fronte, induce il ciclista ad iperestendere il collo. In particolare il muscolo trapezio e l'elevatore della scapola possono contrarsi in maniera eccessiva sviluppando un'anomala tensione con conseguente sintomatologia dolorosa. Tratto lombosacrale: principalmente il ciclista lamenta una lombalgia, correlata spesso con l'esecuzione del gesto atletico che tende a recedere alla fine dell'esercizio fisico ma in taluni casi si può irradiare agli arti inferiori (cruralgia o sciatalgia). Polso: infiammazione della guaina del tendine estensore breve e abduttore lungo del pollice sono causate da movimenti ripetitivi di polso e pollice (Sindrome del tunnel carpale, Sindrome del canale di Guyon, Morbo di De Quervain). Bacino, anca, coscia: la pubalgia o sindrome retto – adduttoria è una sindrome dolorosa della regione del pube, a volte diffusa, altre volte ben localizzata con dolore nella regione inguino-adduttoria o sovrapubica, in corrispondenza della giunzione osteotendina dei muscoli adduttori e addominali, spesso monolaterale. L'insorgenza può essere improvvisa e violenta a livello inguinale e pubico e a volte il dolore si irradia medialmente sulla coscia e sulla muscolatura addominale inferiore e può essere risvegliato da manovre di distensione passiva degli adduttori o da manovre di contrazione attiva contro resistenza. Anche l'elevazione degli arti inferiori tesi e la flessione del tronco contro resistenza possono provocare dolore. La tendinopatia inserzionale sulla tuberosità ischiatica (detta harmstring sindrome) è una patologia da sovraccarico: in genere compare un dolore acuto in sede glutea, che si irradia posteriormente sulla coscia e può raggiungere il cavo popliteo. Tale dolore si acuisce con la posizione seduta, per cui si è costretti ad alzarsi e a cambiare posizione. Nei ciclisti il dolore insorge per lo più nella fase di spinta, durante lo svolgimento di un gesto esplosivo (scatto in fuga o per una volata). Sindrome del piriforme: i traumi diretti e ripetuti sulla regione glutea, per la prolungata posizione seduta con le anche addotte e intraruotate, inducono la contrattura del muscolo e la conseguente compressione del nervo sciatico che decorre sotto il muscolo stesso. Una posizione troppo bassa della sella può indurre ad un sovraccarico del muscolo ileopsoas, uno dei più potenti flessori dell'anca. Il ciclista avvertirà dolore all'inguine, acuito dalla flessione dell'anca contro resistenza. Ginocchio: malattia di Osgood schlatter o apofisite tibiale anteriore e la sindrome di sinding-larsen-johanson interessano i giovani tra i 10 e i 15 anni d'età. Patologie della Cartilagine articolare: la condromalacia rotulea determina dolore ad insorgenza progressiva in genere non in rapporto con un evento traumatico e spesso non sempre corrispondente all'entità della lesione; a volte invece compare dopo traumi contusivi o distorsivi del ginocchio. Il dolore è riferito a volte intorno alla rotula, a volte sul compartimento interno, a volte sulle rime articolari simulando una lesione del menisco. Si possono determinare pseudo blocchi: si ha la sensazione che il ginocchio si blocchi in una certa posizione, spesso dopo una fitta dolorosa. E' necessaria una diagnosi differenziale con i blocchi di origine meniscale. Plica sinoviale: la sintomatologia comporta dolore al ginocchio e sintomi meccanici (scatti e pseudo-blocchi articolari), molto simili a quelli delle sindromi rotulee. Tendinopia rotulea: il dolore è per lo più localizzato sull'inserzione del tendine rotuleo all'apice della rotula. L'esordio è spesso insidioso, con dolore sotto sforzo, che scompare con il riposo; nelle fasi più avanzate si avverte difficoltà anche nella deambulazione e nel salire e scendere le scale. Sindrome della bendelletta ileo-tibiale: forma dolorosa localizzata sulla regione laterale del ginocchio, di osservazione piuttosto comune nei ciclisti. Tendinopatia Achillea: rappresentata da dolore che può insorgere acutamente o gradualmente (nei casi più avanzati provoca anche difficoltà a camminare). Può essere localizzato sulla porzione media del tendine o sulla sua inserzione calcaneare. A volte si nota un aumento di spessore del tendine. Tendinite dei peronieri: il dolore si acuisce all'abduzione del piede contro resistenza e alla digitopressione, posteriormente al malleolo esterno. Fascite plantare: comporta dolore localizzato prevalentemente a livello della faccia plantare del calcagno con possibile irradiazione anche alla pianta del piede. Il dolore tende ad aumentare durante la deambulazione e alla digitopressione mentre si riduce fino a scomparire con il riposo. Traumatologia dello Sport Lars Peterson, Per Renstroem – UTET; Traumatologia dello Sport Vincenzo Candela – Stefano Dragoni - Rhone – Poulenc Rorer; Anatomia del movimento, Calais Gaermain, Lamette – L'Arciere

IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE COME SPECIALISTA DELLO SPORT

L. Gatta
Docente Fisioterapia e Riabilitazione - Università La Sapienza, Roma - Responsabile Nazionale - Area Medicina dello Sport S.I.M.G.

Con l'attuale enorme sviluppo della pratica amatoriale dell'attività fisica, la richesta di controllli clinici è sensibilmente aumentata; in questo ambito il ruolo del medico di medicina generale si è andato, negli ultimi anni a disegnare una collocazione professionale ben precisa e strategica.
Da semplice "custode" clinico della persona la sua attività si è ampliata strategicamente fino a specialista della prevenzione primaria e secondaria, passando dalla semplice TEORIA ALLA PRATICA imparando a MODIFICARE LO STILE DI VITA, CORREGGENDO ABITUDINI ALIMENTARI E prescrivendo la giusta dose di ATTIVITÀ FISICA.
In pratica, quindi Il Medico dello Sport, cui è affidato lo studio e l'inquadramento clinico dello sportivo agonista è stato affiancato dal m.m.g. che valuta, allo stesso modo, tutta la popolazione che pratica un'attività motoria organizzata.
Il tempo che si dedica all'attività fisica non è solo un bel modo di trovare compagni di allenamento, è anche e soprattutto, uno strumento prezioso per gettare solide basi di una buona condizione fisica che gioverà alla salute di tutti.



ANALISI BIOMECCANICA E RIABILITAZIONE NELLO SPORTIVO

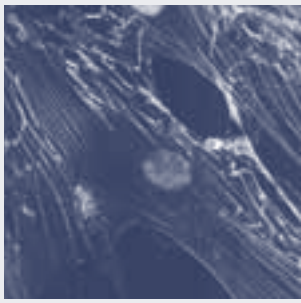
P. Pasquetti, F. Pastorelli
Agenzia Recupero e Riabilitazione Az.Osp. Univ. Careggi CTO Firenze

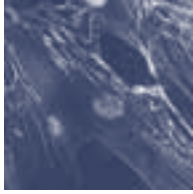
L'analisi biomeccanica prevede in special modo lo studio posturale ; come è noto la postura viene definita come la disposizione delle parti del corpo nello spazio. Si ha una corretta postura quando esiste uno stato di equilibrio neuro-muscolare e scheletrico. Problemi posturali insorgono quando si ha una relazione scorretta delle varie parti del corpo che producono un aumento di tensione muscolare/ dolori .Esistono meccanismi neurosensoriali che contribuiscono ad una postura corretta e sono quello visivo, vestibolare e propriocettivo. Esistono inoltre componenti neurofisiologiche che contribuiscono al mantenimento del tono posturale. Le strutture fondamentali sono la sostanza reticolare facilitatoria ed inibitoria e il nucleo di Deiters, oltre ad Influenze propriocettive che provengono dalla periferia muscolare e vestibolare. A queste vanno aggiunte influenze discendenti, di origine cerebellare.
La posturologia è fondamentale per riconoscere il rapporto anatomo-funzionale tra taluni atteggiamenti posturali e certi quadri patologici altrimenti di difficile inquadramento. Per indagare la postura ci si può avvalere di pedane stabilometriche che valutano i recettori sensoriali, i carichi e le oscillazioni e pedane baropodometriche e dinamometriche che permettono una analisi approfondita del sistema tonico posturale da un punto di vista pressorio sia in statica che durante la deambulazione. Queste pedane possono essere utilizzate anche anche a fini preventivi o per valutare l'efficacia di un trattamento riabilitativo con valutazioni pre e post programma fisiochinesiterapico .
Le principali patologie a cui va incontro uno sportivo sono quelle da overuse, dovute ad uno squilibrio dei carichi che porta ad un sovraccarico funzionale con conseguenti pubalgie, tendinopatie della zampa d'oca, della banderella ileotibiale, del tendine d'Achille; metatarsalgie, fascite plantare, ginocchio del saltatore, shin split dei corridori, lesioni muscolari, microfratture. Anche le rachialgie sono un problema frequente tra gli sportivi legate a posture scorrette, al gesto atletico, traumatiche, da sovraccarico funzionale.
È quindi importante soprattutto nell'atleta una valutazione posturale sia clinica sia con l'utilizzo delle pedane stabilometriche e baropodometiche in modo da poter correggere eventuali vizi posturali sia con esercizi terapeutici, propriocettivi sia eventualmente con ortesi plantari così da prevenire futuri traumi che interromperebbero la pratica sportiva.
Dopo un infortunio la riabilitazione assume una grande importanza al fine di tornare alla pratica sportiva in tempi brevi. Si possono individuare tre fasi del processo riabilitativo: una fase acuta, una post-acuta e una di riatletizzazione.
Nella prima fase il target principale è ridurre il dolore e l'infiammazione, attraverso il riposo, l'uso di mezzi fisici (crioterapia, ultrasuoni, TENS, laser, tecarterapia, magnetoterapia), del ghiaccio e dei FANS. In questa fase, in accordo con i colleghi ortopedici, può essere iniziata una cauta mobilizzazione, la chinesiterapia isometrica, e l' idrochinesiterapia, indicata perché permette di ridurre i carichi sull'arto infortunato. La fase intermedia della riabilitazione si occupa del recupero del trofismo muscolare e delle catene cinetiche e del R.O.M. articolare attraverso esercizi di stretching, esercizi propriocettivi, contrazioni isotoniche contro resistenze graduali.
In questa fase si associa ancora la terapia fisica per il controllo del dolore e dell'infiammazione. Nella fase della riatletizzaizone gli obiettivi sono il recupero del gesto atletico e la prevenzione delle recidive per mezzo di esercizi di stretching, propriocettivi, esercizi di rinforzo con resistenze variabili, esercizi gestospecifici (tipo di sport) e la revisione del programma di allenamento. A ciò si può affiancare la tecnica del Taping. I tempi di recupero variano a seconda della gravità della lesione, dell'età, delle comorbilità, e della motivazione del paziente. In conclusione l'intervento preventivo e riabilitativo devo puntare a individuare e rimuovere gli agenti stressativi e patologizzanti, ridurre il grado di disfunzione, controllare il possibile stato algido, incrementare lo stato di benessere e recuperare il gesto atletico.

Bibliografia

P.Pasquetti, V. Maschirini: Riabilitare l'atleta infortunato. Edi-ermes
Taylor N.F: therapeutic exercise in physiotherapy pratice is beneficial: a summary of eystematic review 2002-2005 Aust J Physiotherapy 2007; 53:7-16.
Paterno MV, Schmitt LC, Ford KR, Rauh MJ, Myer GD, Huang B, Hewett TE: Biomechanical measures during landing and postural stability predict second anterior cruciate ligament injury after anterior cruciate ligament reconstruction and return to sport..Am J Sports Med. 2010 Oct;38(10):1968-78. Epub 2010 Aug 11

PRESENTAZIONI ORALI





C.O.D.E. STUDY: CONNECTIONS BETWEEN OUTCOME OF OSTEOPOROTIC FRACTURES, DEPRESSION, DELIRIUM & DEMENTIA IN THE ELDERLY; RISULTATI PRELIMINARI

L. Bonamassa [2], P. Piscitelli [1], A. Metozzi [1], G. Brandi [2], E. Benvenuti [2], G.L. Di Tanna [3], A. Fasano (4), D. Black (5), M.L. Brandi [1]

([1])Università degli studi di Firenze; ([2])ASF 10 Firenze; ([3]) La Sapienza - Università di Roma; (4)Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; (5) University of California, San Francisco, USA.

Razionale: Secondo recenti reviews un anziano su 5 muore entro il primo anno dalla frattura femorale e oltre la metà dei soggetti fratturati non recupera più la capacità di movimento ed i livelli di autosufficienza precedenti. La presenza di osteoporosi predispone all'insorgenza di fratture. La presenza di diverse comorbidità, molto comuni negli anziani, sono correlate ad elevate percentuali di caduta e di mortalità dopo frattura di femore. Tra le comorbidità, i disturbi neuropsichiatrici rappresentano una sfida importante in termini di mortalità e recupero funzionale dei pazienti con frattura di femore. Sono numerosi gli studi che valutano l'influenza di un deficit cognitivo o di un delirium o della depressione sull'out-come funzionale di pazienti anziani in seguito a frattura di femore. Obiettivo dello studio: valutare l'associazione tra depressione maggiore, deterioramento cognitivo, delirium, demenza e gli esiti finali (outcome funzionali, tasso di rifratture e mortalità) delle fratture osteoporotiche del femore in pazienti ultrasessantacinquenni. Metodologia: Studio Multicentrico Osservazionale senza interventi farmacologici che prevede l'arruolamento di un minimo di 500 pazienti consecutivi di età superiore ai 65 anni con frattura femorale afferenti ai reparti di ortopedia/ortogeriatria. Fase 1: valutazione durante il ricovero ospedaliero con somministrazione delle seguenti scale: MMSE, per la valutazione dello stato cognitivo; M.I.N.I. Plus, per diagnosticare una Depressione Maggiore Attuale o in Anamnesi; GDS, per la valutazione della sintomatologia depressiva attuale; CAM, per valutare la presenza di delirium; Personal Mastery, singolo item sull'aspettativa di recupero come indicatore di personalità; Barthel Index, per la valutazione della capacità di svolgere le attività della vita quotidiana; CAS, per valutare il recupero funzionale in 1°-2°-3° giornata; Scala VAS dei primi 4 giorni, per la determinazione dell'intensità del dolore pre/post-operatorio. Fase 2: follow up prospettico al 3°mese, 6°mese e 12° mese dalla frattura, con somministrazione dei seguenti test: MMSE, GDS, Barthel Index, Short Physical Performance Battery (SPPB) per la valutazione della funzionalità post CAS (walking test four meters + five folds repeated chair stands + FICSIT test). Risultati preliminari: E' stata eseguita un'analisi descrittiva su 80 pazienti ultrasessantacinquenni ricoverati per frattura di femore presso i reparti di Ortopedia dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi (AOUC). Il 73,8% è di sesso femminile; il 42,5% ha un'età superiore a 85 anni. Il 10% è affetto da Depressione Maggiore Attuale, di questi l'8% ha positivo anche il dat o anamnestico. Il 26,3% dei pazienti arruolati presenta una sintomatologia depressiva da moderata a grave. Il 20% dei pazienti presenta un MMSE indicativo di deterioramento cognitivo grave e il 45% di un deterioramento cognitivo di media/lieve entità. Riguardo all'outcome funzionale, nell'80% dei pazienti è presente motivazione al recupero; il 51,7% viene mobilizzato nelle prime tre giornate post-operatorie. Inoltre nei pazienti esaminati il 55% presenta un punteggio alla scala VAS (intensità del dolore) > 3 (indicazione per trattamento antidolorifico). Risulta inoltre che il Delirium è quasi per la totalità dei casi correlato al deterioramento cognitivo piuttosto che alla depressione. La motivazione al recupero è molto più bassa nei pazienti depressi (20%), mentre si nota poca differenza tra pazienti non depressi e pazienti con deterioramento cognitivo; in questi ultimi la motivazione al recupero è presente nel 50%. Chi è depresso, oltre ad avere poca motivazione al recupero, ha un recupero funzionale più scadente rispetto a chi ha deterioramento cognitivo (CAS >0 nel 17,3% dei pazienti depressi vs 28% dei pazienti con deterioramento cognitivo). Ultimo dato rilevato è quello di una prevalenza maggiore di VAS sopra soglia nei pazienti con decadimento cognitivo rispetto ai pazienti depressi (37,5% vs 15%). Conclusioni: Si può sostenere, in via preliminare, che nel paziente fratturato affetto da depressione è importante intervenire precocemente sulla motivazione al recupero e sulla mobilizzazione, mentre nel paziente fratturato con decadimento cognitivo è importante tenere sotto controllo il dolore e individuare e trattare precocemente il delirium.

Iolascon G. et al., "Neuropsychiatric disorders in hip fracture", Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism, 2011, vol. VIII – N.3.
Givens J.L. et al., "Functional recovery after hip fracture: the combined effects of depressive symptoms, cognitive impairment, and delirium", Journal American Geriatrics Society, 2008, 56(6):1075-9.
Vibeke J. et al., "Risk Factors for Preoperative and Postoperative Delirium in Elderly Patients with Hip Fracture", Journal American Geriatrics Society, 2009, 57:1354-1361.

VALUTAZIONE DEL RUOLO PREDITTIVO DI METASTASI OSSEA DI MARCATORI TISSUTALI DA CARCINOMA DELLA MAMMELLA

L. Mercatali, C. Liverani, M. Zanoni, E. Scarpi, E. Carretta, M. Ricci, S. Nicoletti, N. Riva, S. Calpona, W. Zoli, D. Amadori e T. Ibrahim
Centro di Osteoncologia e Tumori Rari, IRCCS Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.), Meldola, Italy

I pazienti con carcinoma mammario spesso sviluppano metastasi ossee, che sono responsabili di morbilità e ridotta qualità della vita. È noto che molecole espresse di solito dalle cellule del tessuto osseo sono coinvolti nella metastatizzazione in questa sede. L'identificazione precoce di pazienti con alta probabilità di recidiva in questo sito potrebbe essere utile per selezionare i candidati per la terapia "target" all'osso farmaci come gli amino bisfosfonati o gli inibitori di RANK-L. Lo scopo di questo studio retrospettivo è quello di identificare marcatori tissutali in grado di predire la metastatizzazione ossea al momento della diagnosi del tumore primitivo. A questo scopo sono stati analizzati 8 trascritti tramite PCR quantitativa nel tessuto primitivo di cancro della mammella di 90 pazienti di cui 30 liberi da malattia da almeno 3 anni, 30 con metastasi ossee, e 30 con metastasi viscerali. I marcatori analizzati sono TFF1, la sialoproteina ossea (IBSP), l'eparanasi (HPSE), SPARC, il Connective tissue growth factor (CTGF), la B2 microglobulina (B2M) e il recettore attivatore del NFkB. L'analisi dell'espressione dei marcatori nei 3 diversi sottogruppi ha mostrato che la mediana calcolata per ogni marcatore nel sottogruppo dei pazienti con metastasi ossee è almeno 2 volte più alta rispetto sia al gruppo dei pazienti liberi da malattia, sia a quello con metastasi viscerali.
In particolare, la significatività statistica al test della mediana è stata raggiunta per B2M, CXCR4 e TFF1.
Considerando i marcatori come variabili dicotomiche, è stata osservata una percentuale d'espressione di TFF1 del 63%, nel gruppo con metastasi ossee rispetto a una espressione del 21% e del 23% nei pazienti liberi da malattia, e in quelli metastatici ai visceri, rispettivamente. Considerando positivo un campione se positivo a TFF1, B2M, CTGF, o RANK, è stata ottenuta una positività del 79% nel gruppo di pazienti con metastasi ossea, non accompagnata da un aumento di positività nei 2 gruppi di controllo.
In conclusione tramite questo studio preliminare abbiamo identificato un panel di geni il cui livello di espressione potrebbe essere utile nell'indicare i pazienti con una predisposizione alla metastatizzazione ossea. Questi pazienti potrebbero quindi beneficiare del trattamento adiuvante con la terapia target all'osso.

IL GRASSO ADDOMINALE INFLUENZA NEGATIVAMENTE VITAMINA D, OSTEOCALCINA, LA RESISTENZA INSULINICA E LA DENSITA' MINERALE OSSEA IN DONNE OBESE

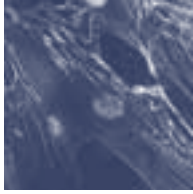
R. Fornari, E. A. Greco, D. Francomano, A. Aversa, C. Marocco, V. Papa, F. Wannenes, C. Lubrano, M. Latini, L. Di Luigi, L. M. Donini, A. Lenzi, S. Migliaccio
Dipartmento di Scienze della Salute, Unità di Endocrinologia, Università "Foro Italico" di Roma
Dipartmento di Medicina Sperimentale, Sezione di Fisiopatologia Medica, Endocrinologia & Nutrizione, Università "Sapienza" di Roma, Italia

L'obesità e l'osteoporosi sono due importanti problemi per la salute globale, con un forte impatto negativo sia sulla morbidità che sulla mortalità. È interessante sapere come l'obesità sia sempre stata considerata un fattore di rischio per patologie cardiovascolari e metaboliche, ma anche un fattore protettivo per l'osteoporosi. Tuttavia, recenti studi epidemiologici e clinici hanno mostrato come elevati livelli di massa grassa potrebbero essere un fattore di rischio per osteoporosi e fratture da fragilità.
Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare un potenziale effetto negativo della massa grassa addominale sul metabolismo scheletrico, sui livelli di vitamina D e sull'insulino-resistenza.
Lo studio ha coinvolto 340 donne (età media: 44.8 ± 14 anni, BMI medio: 36.0 ± 5.9). I criteri di esclusione erano patologie croniche o l'uso di farmaci che influenzano il metabolismo osseo, lo stato ormonale e nutrizionale, la supplementazione di vitamina D, la perdita di peso recente e pregressi interventi di chirurgia bariatrica.
A tutti i pazienti sono stati valutati i livelli sierici di vitamina D, osteocalcina, markers infiammatori, lipidi, livelli di insulina e glucosio ed il profilo ormonale. Inoltre, in tutti i pazienti è stata effettuata una DEXA per la valutazione della densità minerale ossea (BMD) in sede lombare e femorale e per la valutazione della composizione corporea (massa magra, massa grassa totale e addominale).
I dati hanno mostrato che: 1) l'incremento della massa grassa addominale è inversamente correlato alla bassa BMD sia a livello lombare ($p < 0.006$) che a livello femorale ($p < 0,01$); 2) l'incremento della massa grassa addominale è inversamente correlato con i livelli di vitamina D ($p < 0.006$), osteocalcina ($p < 0,0001$), IGF-1 ($p < 0.001$), e con la sensibilità all'insulina ($p < 0,01$), mentre una correlazione positiva è stata trovata con i markers dell'infiammazione quali fibrinogeno ($p < 0,0001$) e PCR; 3) i livelli di vitamina D sono inversamente correlati con osteocalcina ($p < 0,002$), IGF-1 ($p < 0,0004$), fibrinogeno ($p < 0,0001$), la sensibilità all'insulina ($p < 0,01$), e con la BMD lombare ($p < 0.006$) e dell'anca ($p < 0,01$).
In conclusione i nostri dati mostrano che il grasso addominale nelle donne obese si correla negativamente con la densità minerale ossea. Questa correlazione inversa potrebbe essere conseguenza di alterati livelli di vitamina D e di IGF1 e di uno stato infiammatorio, inoltre è anche associata ad un profilo glicemico alterato. Ulteriori studi sono necessari per caratterizzare completamente il ruolo del tessuto adiposo nella modulazione della omeostasi scheletrica.

CARATTERISTICHE CLINICHE DELL' OSTEONECROSI DEI MASCELLARI DA BISFOSFONATI IN 33 PAZIENTI AFFETTI DA OSTEOPOROSI

O. Di Fede[1], G. Campisi[1], D. Sprini[2], G. B. Rini[2]
Università degli Studi di Palermo, Italy; [1]DICHIRON, [2]DIBIMIS

I Bisfosfonati (BP) sono i farmaci di prima scelta per la cura dell'osteoporosi postmenopausale, grazie alle loro proprietà di accumulo a livello del tessuto osseo, all'azione selettiva di soppressione degli osteoclasti e all'attività ritardata di riassorbimento osseo. I BP maggiormente prescritti nella cura dell'osteopenia/osteoporosi per os sono l'alendronato (ad oggi il più utilizzato), il risendronato e l'ibandronato; il pamidronato e il clodronato per i.m. e lo zoledronato per ev (5 mg/anno). L'osteoporosi, essendo una patologia cronica, richiede generalmente una somministrazione di farmaco a lungo termine. Ad oggi, è nota l'esistenza di un raro evento avverso all'utilizzo dei BP, denominato osteonecrosi dei mascellari (BRONJ).
Il nostro gruppo di ricerca presenta i dati relativi a 33 pazienti, reclutati consecutivamente dal 2005 al 2012, in terapia con BP per osteoporosi ed affetti da BRONJ. L'obiettivo del presente lavoro è quello di descrivere le caratteristiche clinico-patologiche, i fattori di rischio locali e sistemici, il tempo di esposizione ai BF dei pazienti osteoporotici affetti da BRONJ. Tutti i pazienti sono di sesso femminile (età mediana ± DS 71,06 ± 10,32; range 47-84 aa). Ventuno (63.6%) pazienti hanno utilizzato alendronato; 3 (9.1 %) alendronato e clodronato (in periodi differenti); 2 (6.1%) clodronato; 1 (3.0%) ibandronato; 1 (3.0%) pamidronato; 3 (9.1 %) risendronato; 2 (6.1 %) zoledronato. La durata di somministrazione del BP riferita è compresa tra 2 e 240 mesi (durata media ± DS 67,87 ± 53,47). Undici pazienti (33.3%) hanno fattori di rischio sistemici (e.g. diabete, ipertensione, epatopatia HCV-relata) per BRONJ, singolarmente o in associazione e 3 (9.1%) hanno assunto in concomitanza corticosteoidi.
In 28 soggetti (84.4%) è stato osservato che la procedura più a rischio per l'insorgenza di BRONJ era la chirugia dento-alveolare (e.g. estrazione dentaria); in 2 (6.1%) pazienti è stata riconosciuta la presenza di protesi incogrua e in altri 2 (6.1%) casi la presenza di patologia parodontale cronica. Soltanto in una paziente non è stato riconosciuto alcun fattore di rischio né sistemico né locale noto. La sede mandibolare è stata quella maggiormente colpita dalla BRONJ (17 lesioni-51%) rispetto alla mascella (10 lesioni- 30.3%), e sei (18.2%) pazienti hanno mostrato lesioni multiple. Il segno clinico più frequente è stata l'esposizione ossea, associata a dolore e pus. In 8 casi (24.2%), è stata fatta diagnosi clinico/radiologica, in assenza di esposizione ossea.
In ogni paziente con BRONJ, la diagnosi clinica è stata supportata dalle indagini strumentali (TC o OPT).
In conclusione, il nostro lavoro conferma la necessità di un approfondimento clinico/radiologico del cavo orale dei pazienti osteoporotici in terapia con BP anche in assenza di esposizione ossea; altrettanto imprescindibile, secondo gli autori, è l'adozione dei protocolli di prevenzione primaria (eliminazione dei fattori di rischio) e secondaria (diagnosi precoce) di BRONJ.



EVERFRACT STUDY GROUP: NEW QUALITATIVE SCORE TO EVALUATE SPINAL DEFORMITY

M. Fusaro[1], G. Tripepi[2], M.L. Brandi[3], S. Giannini[4], G. Guglielmi[5], D. Miozzo[6], L. D'Avino[6], R. Cristofaro[6] and M. Gallieni[7] for the EVERFRACT Study Group

[1]CNR Aging Section, Institute of Neuroscience, Padua, Italy.
[2]CNR-IBIM, Clinical Epidemiology and Physiopathology of Renal Diseases and Hypertension of Reggio Calabria,Reggio Calabria , Italy
[3]University of Florence, Department of Surgery and Translational Medicine, Mineral and Bone Metabolic Diseases Unit, Largo Palagi, 1, 50100 Florence
[4]Department of Clinical and Experimental Medicine, Medical Clinic 4, University of Padova – Italy
[5]Department of Radiology, University of Foggia, Italy
[6]Nephrology Unit, University of Padua, Italy
[7]Nephrology and Dialysis Unit, San Carlo Borromeo Hospital, Milan, Italy

Keywords: vertebral fractures; dialysis; osteoporotic fractures

Background: Vertebral Fracture (VF) is understood as a reductions > 20% of the vertebral body height.
Quantitative Vertebral Morphometry (QVM) identifies VF by manual or automated measurements of the D4 to L5 vertebral bodies in a latero-lateral (L-L) X-ray of the spine
Aim and Methods. In 18 Italian Dialysis centers, 387 hemodialysis (HD) patients (143 F, 37% ; 244 M, 63%), mean age 64±14 (SD) years, median dialytic age 49 months, BMI 25± 4 Kg/m2.
We compared Spine Deformity Index (SDI) understood as the arithmetic sum of all vertebral deformation between T5 and L4 (Score Sauer, 1991) with SDI understood as the arithmetic average of all vertebral deformation (Score Fusaro).
Using the same X-ray we evaluated the prevalence of vascular calcifications (VC) of the abdominal aorta, and of the iliac arteries (absence or presence). VC were quantified by measuring the length of calcific deposits along the arteries (mild 0.1-5 cm, moderate 5.1-10 cm and severe >10 cm).

Results

We compared Sauer Score with Fusaro Score. Lumbar vertebra were less affected fracture event but they showed a higher severity score. This data is suitable only Fusaro Score (qualitative evaluation) while with Sauer Score that it's not highlight because it gives only quantitative evaluation (see Table 1).
They were not associated with VF. We found that 55% of patients had VF. Males had more VF than Females (60% versus 48%, P=0.019).
Prevalence of VC was 80.6% in the aorta and 55,1% in the iliac arteries.
Conclusion: We highlighted a new qualitative SDI for diagnosis and monitoring of patients with VF.
Higher VF prevalence in males HD Patients have not been previously reported.

Table 1. Comparation Sauer e Fusaro Score for each vertebra

Vertebra	Sauer Score	Fusaro Score
T5	38	1,23
T6	64	1,33
T7	62	1,24
T8	55	1,22
T9	45	1,29
T10	55	1,59
T11	67	1,43
T12	70	1,39
L1	49	1,48
L2	16*	1,78*
L3	8*	1,60*
L4	21	1,24
Tot	∑ 535	Average 1,38

LA SARCOPENIA IN PAZIENTI CON FRATTURE DA FRAGILITÀ

M.T. Giamattei[1], A. Moretti[1], M.T. Prudentino[1], K. Sardaro[1], F. Gimigliano[1], G. Iolascon[1], R. Gimigliano[1]
[1]Seconda Università di Napoli - Dipartimento di Ortopedia e Riabilitazione – Centro Ricerche Osteoporosi e Malattie dell'Osso (C.R.O.M.O).

La sarcopenia è la perdita della massa muscolare e della funzione muscolare correlata all'invecchiamento, ad eziopatogenesi multifattoriale (1). E' stata da tempo ipotizzata l'associazione tra OP e sarcopenia; inoltre è stata descritta in letteratura la rilevante incidenza di sarcopenia nei soggetti affetti da fratture femorali da fragilità(2). Non si conosce invece il ruolo e la frequenza della sarcopenia in fratture vertebrali osteoporotiche. L'endpoint primario del nostro studio è valutare la prevalenza della sarcopenia in un gruppo di donne che ha subito fratture vertebrali da fragilità.
In questo studio pilota, abbiamo valutato la prevalenza della sarcopenia in donne di età superiore ai 55 anni affette da osteoporosi con fratture vertebrali, nel periodo che va da Giugno 2011 a Giugno 2012. Sono state escluse dalla valutazione donne con osteoporosi secondaria o con fratture vertebrali patologiche. La misurazione della composizione corporea totale e regionale è stata eseguita col metodo Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA). La massa magra appendicolare (aLM) è stata calcolata sommando la massa magra degli arti superiori ed inferiori. La sarcopenia è stata definita da uno Skeletal Muscle Index (SMI - rapporto aLM/altezza in m^2) <5.67 kg/ m^2 (3). La Densità Minerale Ossea (Bone Mineral Density – BMD) e il T-score sono stati misurati con metodo DXA, nelle scansioni total-body e collo del femore. Le pazienti sono state suddivise in 2 gruppi in base al numero di fratture vertebrali (singola frattura e fratture multiple) e per ciascuna ne abbiamo riportato le caratteristiche antropometriche, lo SMI, la BMD total body, la BMD collo del femore, e il numero di fratture vertebrali.
Sono state incluse nello studio 67 donne con un'età media di 69.9 anni (min.55 anni, max. 86 anni) e BMI medio di 27.4 kg/m^2 (min. 18.6; max. 42.2). Di queste pazienti, 35 (52.2%) avevano una frattura vertebrale, 32 avevano 2 o più fratture vertebrali (47.8%). Il gruppo delle pazienti con una singola frattura aveva un'età media 68.5 anni (min. 56; max. 86), rispetto a 71,3 anni delle pazienti con 2 o più fratture vertebrali. Il gruppo delle pazienti con una singola frattura aveva un BMI medio di 27.5 kg/m^2 (min. 18.6; max. 42.2), rispetto a 27.4 kg/ m^2 (min. 18.6; max. 42.2) delle pazienti con fratture vertebrali multiple. Nel gruppo delle pazienti con una singola frattura vertebrale, 8 (22.8%) erano sarcopeniche, mentre in quello delle pazienti con fratture vertebrali multiple, 14 (43.7%) erano sarcopeniche.

PAZIENTI CON SINGOLA FRATTURA DA FRAGILITA'			
ETA'	BMI medio (kg/m²)	SMI medio (kg/m²)	aLM media (kg)
55-70 anni (24)	27.4 (min. 18.6; max 39)	6.3 (min. 4.8; max.7.9)	15.8 (min. 13.1; max. 21.7)
71-86 anni (11)	27.7 (min 21.3; max 42.2)	6.2 (min. 4.9; max. 9.1)	15.4 (min. 12.1;max. 21.5)
PAZIENTI CON FRATTURE VERTEBRALI MULTIPLE DA FRAGILITA'			
ETA'	BMI medio (kg/m²)	SMI medio (kg/m²)	aLM media (kg)
55-70 anni (11)	27.6 (min 18.6; max 42.2)	6.1 (min. 5.3; max. 7.8)	15.2 (min. 13.1; max. 19.7)
71-86 anni (21)	27.3 (min.19.7 ; max. 37.7)	6.1 (min. 4.5; max. 7.76)	14.6 (min. 9.5;max. 18.6)

Dalla valutazione dei dati delle 2 popolazioni di donne con fratture vertebrali da fragilità è possibile notare come nella fascia di età compresa tra 71 e 86 anni è più rapida e importante la riduzione della massa magra nelle donne con fratture multiple, rispetto alle donne con una sola frattura vertebrale. Risulta inoltre evidente che la frequenza della sarcopenia nella popolazione delle pazienti plurifratturate raddoppi rispetto alla popolazione delle pazienti con singola frattura vertebrale. I risultati del nostro studio suggeriscono che la sarcopenia è comune fra le donne osteoporotiche, con una prevalenza che aumenterebbe in relazione al numero di fratture vertebrali da fragilità.

Bibliografia

1. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, Abellan van Kan G, Andrieu S, Bauer J, Breuille D, Cederholm T, Chandler J, De Meynard C, Donini L, Harris T, Kannt A, Keime Guibert F, Onder G, Papanicolaou D, Rolland Y, Rooks D, Sieber C, Souhami E, Verlaan S, Zamboni M (2011) Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. J Am Med Dir Assoc 12:249–2562.
2. Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R, Tappero R. Prevalence of sarcopenia and its association with osteoporosis in 313 older women following a hip fracture. Archives of Gerontology and Geriatrics 52 (2011) 71–74.
3. Newman A, Kupelian V, Visser M et al. Sarcopenia: alternative definitions and association with lower extremity function. J Am Geriatr Soc 2003; 51: 1602–9.3.

IMPATTO FUNZIONALE ED OSTEOMETABOLICO DELL'IPOGONADISMO MASCHILE TRATTATO CON TERAPIA SOSTITUTIVA CON TESTOSTERONE (TESTOSTERONE REPLACEMENT THERAPY-TRT)

L. Frizzi, A. Pagano, D. Visconti, G. Palumbo, I. Riccio, F. Gimigliano, G. Iolascon
Dipartimento Multidisciplinare Di Scienze Medico-Chirurgiche

Introduzione
L'ipogonadismo è una condizione clinica caratterizzata da bassi livelli di testosterone associati a calo della libido, ridotta o assente fertilità, diminuita capacità intellettuale, riduzione del tono dell'umore con frequenti sintomi depressivi, letargia, osteoporosi, perdita di massa muscolare e forza, regressione di alcune caratteristiche sessuali secondarie. Ci sono due tipi di ipogonadismo: primitivo o ipergonadotropo, caratterizzato da elevati livelli di FSH e LH, e secondario o ipogonadotropo caratterizzato da bassi o normali livelli di FSH e LH. Recentemente si è focalizzata l'attenzione su una possibile regolazione reciproca osso-gonadi, in particolare sulla regolazione della fertilità maschile da parte dell'osso mediante l'azione dell'osteocalcina[1]. L'obiettivo del nostro studio è quello di valutare l'interazione tra le funzioni endocrino-metaboliche e quelle muscolo-scheletriche, le alterazioni delle strutture e funzioni corporee correlate al movimento, l'eventuale restrizione della partecipazione sociale e il conseguente peggioramento della qualità di vita.

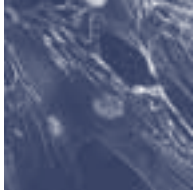
Materiali e Metodi
Lo studio osservazionale è stato condotto in collaborazione con il dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale della nostra università. Tutti i pazienti con una diagnosi di ipogonadismo, giunti alla nostra osservazione, erano in terapia sostitutiva con testosterone: 17 da almeno 2 anni e 2 da pochi mesi. Sono stati quindi da noi sottoposti ad un accurato esame obiettivo comprendente la valutazione della forza muscolare con la scala MMT, ad esame densitometrico osseo con metodica DXA con valutazione dello status osseo, del rischio di frattura, acquisizioni Total Body ed analisi della composizione corporea. La presenza ed intensità del dolore sono state indagate con il Brief Pain Inventory (BPI), l'eventuale disabilità mediante il Barthel Index[2] e la qualità di vita con la Short Form-12 (SF-12)[3].

Risultati
Ad oggi, sono stati valutati 19 pazienti maschi di età compresa tra i 17 e i 49 anni (età media 28,84 anni- DS±10,34). Otto pazienti sono giunti con una diagnosi di sindrome di Klinefelter, 9 sindrome di Kallman, 1 deficit ipofisario multiplo ed 1 ipogonadismo primitivo in seguito ad orchiectomia per carcinoma testicolare bilaterale. Dei 19 pazienti, 11 erano in sovrappeso ed 1 obeso (BMI medio 25,51 kg/m^2-DS±4,06). Alla valutazione DXA 6 pazienti erano osteopenici (valore del T-score compreso tra -1 e -2,5) ed 1 osteoporotico (T-score < -2,5). Cinque pazienti riportavano un dolore di media-moderata intensità (range del BPI compreso tra 2,71 e 4,57); al Manual Muscle Testing 4 pazienti presentavano debolezza muscolare contro resistenza (MMT= 4/5). In nessun paziente si riscontravano alterazioni dell'attività e partecipazione sociale (Barthel Index=100) o della qualità di vita. I risultati complessivi sono illustrati nella Tabella 1.

Conclusioni
La terapia sostitutiva con testosterone consente di ripristinare e mantenere i caratteri sessuali secondari, conservare il desiderio e migliorare l'attività sessuale, prevenire l'atrofia muscolare e la perdita ossea, migliorare il tono dell'umore e il senso di benessere. L'ipogonadismo è una sindrome varia e complessa caratterizzata da sintomi e segni clinici riferibili alla carenza di testosterone; una valutazione diagnostica multidimensionale, comprensiva dei parametri del metabolismo muscolo-scheletrico come proposto nel nostro protocollo valutativo, può condurre ad una più soddisfacente prospettiva terapeutica e quindi ad un miglioramento della qualità di vita dei pazienti.

Bibliografia
1. Oury,G.Sumara, O.Sumara, M.Ferron, G.Karsenty. Endocrine Regulation of Male Fertility by the Skeleton Cell,Volume144,Issue 5,796-809,17 February 2011
2. Mahoney FI, Barthel DW (1965) Functional evaluation. The Barthel Index. Md StateMedical J14;61-653.
3. Ware JE Jr., Gandek B. Overwiev of the SF-36 Health Survey and the International Quality of Life Assesment (IQUOLA) Project . J Clin Epidemiol 1998; 51: 903-912

PAZIENTE	DIAGNOSI	BMI	DXA	BPI indice di intensità	BPI indice di interferenza	MMT	Barthel	SF-12 PCS	SF-12 MCS
G.V. 41 anni	S.di Klinefelter	26,3	Valori normali	2,25	2,71	SPALLA 4/5;GOMITO 4/5; POLSO 4/5; ANCA 4/5; GINOCCHIO 4/5; CAVIGLIA 4/5	100	41,50	48,50
D.G. 36 anni	S.di Klinefelter	37,72	Valori normali	5	2,14	SPALLA 4/5; GOMITO 4/5; POLSO 5/5; ANCA 4/5; GINOCCHIO 4/5; CAVIGLIA 5/5	100	56,20	49,40
M.D. 17 anni	S.di Kallman	24,22	Valori normali	0	0,28	OK	100	53,20	57,30
M.L. 18 anni	S.di Klinefelter	20,99	Valori normali	5	2,83	OK	100	44,00	50,50
S.L. 22 anni	Deficit ipofisario multiplo	27,14	Osteopenia	0	0	SPALLA4/5; GOMITO4/5;POLSO 5/5; ANCA 4/5; GINOCCHIO 4/5; CAVIGLIA 5/5	100	50,50	43,80
S.C. 18 anni	S.di Klinefelter	18,52	Valori normali	3,5	4,57	OK	100	50,70	53,40
N.N. 29 anni	S.di Kallman	27,73	Valori normali	0	3,14	OK	100	46,90	54,30
P.B. 23 anni	S.di Klinefelter	23,51	Osteopenia	0	0,42	OK	100	56,80	37,40
V.L. 22 anni	S.di Kallman	24,15	Valori normali	0	0	OK	100	49,77	50,08
A.C.C. 49 anni	S.di Kallman	27,1	Valori normali	0	3,14	SPALLA 4/5; GOMITO 4/5; POLSO 5/5; ANCA 4/5; GINOCCHIO 4/5; CAVIGLIA 5/5	100	38,3	61,8
A.B. 43 anni	S.di Klinefelter	26,88	Valori normali	4,75	7,86	OK	100	30,3	44,7
G.M. 32 anni	K testicolare bilaterale	25,42	Valori normali	0	0	OK	100	30,4	47,4
F.M. 31 anni	S.di Kallman	26,83	Valori normali	2,25	3,14	OK	100	30,4	47,4
D.E. 49 anni	S.di Kallman	27,1	Valori normali	1,5	0,57	OK	100	50,8	62,2
N.C. 22 anni	S.di Kallman	25,61	Osteopenia	2,5	2	OK	100	48,10	56,10
G.C. 22 anni	S.di Kallman	25,6	Valori normali	0	0,42	OK	100	56,80	37,40
P.B 29 anni	S.di Kallman	21,7	Osteoporosi	2,5	2	OK	100	44,30	50,50
B.C. 20 anni	S.di Kallman	19,8	Osteopenia	0	0,57	OK	100	30,04	47,30



FIFA 11+ PER LA PREVENZIONE DEGLI INFORTUNI NEL BASKET: UNO STUDIO CONTROLLATO RANDOMIZZATO A CLUSTER

U. G. Longo[1], M. Loppini[1], A. Berton[1], A. Marinozzi[1], N. Maffulli[2], V. Denaro[1]

[1]Dipartimento di Ortopedia and Traumatologia, Università Campus Bio-Medico, Via Alvaro del Portillo, 200, 00128 Trigoria, Roma, Italia

[2]Centro di Medicina dello Sport e dell'Esercizio, Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Mile End Hospital, 275 Bancroft Road, Londra E1 4DG, Inghilterra

Introduzione: Programmi di allenamento per la prevenzione degli infortuni, quali il FIFA 11 ed il FIFA 11+, sono stati validati nel calcio, ma non in altri sport. L'obiettivo dello studio era di valutare l'efficacia del FIFA 11+ per la prevenzione degli infortuni in atleti di genere maschile di basket.

Materiali e metodi: 11 squadre appartenenti allo stesso club sono state randomizzate ed allocate 7 nel gruppo sperimentale [80 atleti, 13.5 (SD 2.3) anni] e 4 nel gruppo controllo [41 atleti, 15.2 (SD 4.6) anni]. L'obiettivo primario dello studio era la determinazione del tasso totale di infortuni nel corso di una stagione di nove mesi. L'obiettivo secondario era la determinazione del tasso totale di infortuni dell'arto inferiore. Inoltre, è stata eseguita una analisi del tipo di esposizione al momento dell'infortunio (partita oppure allenamento), del sito anatomico infortunato, e del tipo di infortunio (acuto oppure da overuse).

Risultati: 23 (19%) di 121 atleti arruolati hanno riportato 31 infortuni (14 nel gruppo sperimentale e 17 nel gruppo controllo). Nel gruppo sperimentale, il tasso di infortuni per 1000 atleta-esposizioni era significativamente inferiore a quello riportato nel gruppo controllo per gli infortuni overall (0.95 vs 2.16, P=0.0004), infortuni in allenamento (0.14 vs 0.76, P=0.007), infortuni dell'arto inferiore (0.68 vs 1.4, P=0.022), infortuni acuti (0.61 vs 1.91, P<0.0001) ed infortuni severi (0 vs 0.51, P=0.004). Inoltre, nel gruppo intervento erano significativamente inferiori i tassi di infortunio di tronco (0.07 vs 0.51, P=0.013), gamba (0 vs 0.38, P=0.007), ed anca/inguine (0 vs 0.25, P=0.023). Tra i due gruppi non è stata riscontrata differenza statisticamente significativa in termini di infortuni in partita, infortuni di ginocchio, di caviglia e da overuse. Le diagnosi più frequenti di infortunio acuto erano le distorsioni legamentose (0.41 e 0.38 nei gruppi sperimentale e controllo, P<0.006) e le contratture muscolari (0.76 e 0.07 nei gruppi sperimentale e controllo, P<0.003).

Discussione: Il FIFA 11+, nel calcio, si è dimostrato efficace nella prevenzione degli infortuni overall, di ginocchio, dell'arto inferiore, di tipo severo e da overuse. Nel nostro studio, tale programma ha determinato la riduzione del rischio di infortuni di tronco, gamba, anca/inguine, arto inferiore, di tipo severo ed infortuni overall. Sebbene il FIFA 11+ non riduce il rischio di infortuni di ginocchio e caviglia nella popolazione di studio, ha ridotto il rischio di infortuni di tipo severo in tali articolazioni.

Conclusioni: Il programma di allenamento FIFA 11+ riduce i tassi di infortunio in atleti di genere maschile di basket.

VALIDAZIONE CLINICA PRELIMINARE DI UNA NUOVA METODICA ULTRASONICA PER LA DENSITOMETRIA OSSEA DELLA COLONNA VERTEBRALE

F. Conversano[1], E. Casciaro[1], G. Soloperto[1], A. Greco[1], S. Frisenda[2], F. Calcagnile[2], L. Quarta[2], A. Grimaldi[2], E. Quarta[2], M. Muratore[2], S. Casciaro[1]

[1]Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Fisiologia Clinica, Lecce - [2]ASL Lecce, S.O. "A. Galateo", U.O. di Reumatologia, San Cesario di Lecce (LE)

Introduzione: L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro, caratterizzata da una ridotta massa ossea e da alterazioni qualitative della microarchitettura interna delle strutture ossee stesse, con conseguente aumento del rischio di fratture. L'indagine densitometrica eseguita mediante tecnica DXA ("dual-energy x-ray absorptiometry") consente oggi di misurare in modo abbastanza accurato la densità di massa ossea ("bone mineral density", BMD) e questa misura rappresenta attualmente il riferimento indicato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per diagnosticare l'osteoporosi. I siti anatomici più frequentemente misurati sono il tratto lombare della colonna vertebrale ed il femore prossimale, in quanto è stato dimostrato che le valutazioni densitometriche eseguite su questi siti risultano le più accurate nel predire il rischio complessivo di fratture osteoporotiche, mentre gli esami sui siti periferici hanno una buona attendibilità solo nella previsione del rischio di frattura del sito considerato. In particolare, la DXA della colonna vertebrale è da considerarsi la tecnica di elezione per monitorare le variazioni della BMD nel tempo, in quanto la colonna vertebrale, rispetto agli altri siti, risulta più sensibile a tali variazioni. Tuttavia, la tecnica DXA utilizza radiazioni ionizzanti e questo comporta una serie di problematiche (costi elevati, necessità di strutture idonee con operatori certificati, rischi per la salute, ecc.) che di fatto rendono questa metodica inapplicabile per scopi di "screening" di massa della popolazione e diagnosi precoce della malattia. In questo lavoro viene presentata la validazione preliminare di una nuova metodica per l'esecuzione della densitometria ossea sulla colonna vertebrale senza necessità di ricorrere ai raggi X, ma utilizzando esclusivamente segnali ultrasonici.

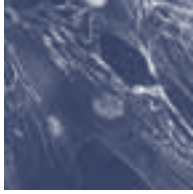
Materiali e Metodi: E' stato condotto uno studio clinico su 250 pazienti che rispondevano ai seguenti criteri di arruolamento: sesso femminile, età 45-80 anni, BMI ("body mass index") ≤ 40 kg/m2, assenza di gravi difficoltà di deambulazione, prescrizione medica per una densitometria ossea della colonna vertebrale, sottoscrizione di apposito modulo di consenso informato. Le pazienti incluse nello studio sono state sottoposte a due diverse indagini diagnostiche: una convenzionale densitometria DXA (Hologic Discovery) ed una ecografia delle vertebre lombari, eseguita con strumentazione idonea ad acquisire sia le immagini ecografiche che i corrispondenti segnali ultrasonici "grezzi". Nella fase di analisi dei dati è stato utilizzato un nuovo algoritmo che, attraverso una serie di elaborazioni statistiche e spettrali sulle immagini ecografiche e sui relativi segnali "grezzi", calcola gli stessi parametri diagnostici forniti dalla DXA (BMD, T-score, Z-score). L'accuratezza diagnostica dei singoli output forniti dall'algoritmo è stata quindi valutata tramite confronto diretto con i risultati DXA sia al variare dell'età che al variare della BMI.

Risultati e Conclusioni: Nel 92.4% dei casi analizzati la diagnosi ultrasonica (soggetto sano, osteopenico od osteoporotico) è risultata concorde con la corrispondente ottenuta tramite DXA. In particolare, la coincidenza è stata del 93.27% per i casi con BMI all'interno del range 25-40 kg/m2 (n = 104) e del 91.78% per i casi con BMI < 25 kg/m2 (n = 146), con accuratezza massima (94.74%) nella fascia di età 65-70 (n = 19) e minima (80.0%) nella fascia di età 45-50 anni (n = 30). Inoltre, i pazienti analizzati sono stati suddivisi in gruppi omogenei per fascia di età e di BMI e per ciascun gruppo così ottenuto è stato calcolato, per ciascun parametro diagnostico (BMD, T-score, Z-score), il coefficiente di correlazione di Pearson (r) tra i valori del misurati con la DXA ed i valori misurati ultrasonicamente. Tutti valori di r ottenuti rientrano nell'intervallo 0.80-0.95 e le loro singole distribuzioni in funzione dell'età e della BMI rispecchiano qualitativamente l'andamento dell'accuratezza della diagnosi. L'approccio proposto rappresenta la prima metodica per la valutazione ultrasonica della densità di massa ossea direttamente sulla colonna vertebrale. Sulla base della bontà dei risultati ottenuti in termini di accuratezza diagnostica confrontata con la DXA, si può affermare che questa nuova metodica ha delle prospettive di applicazione molto interessanti per scopi di diagnosi precoce e monitoraggio terapeutico.

BIBLIOGRAFIA:

• Tanner SB, Dual-energy X-ray absorptiometry in clinical practice: new guidelines and concerns. Curr Opin Rheumatol. 2011; 23(4):385-388.
• Lewiecki EM, Bone densitometry and vertebral fracture assessment. Curr Osteoporos Rep. 2010; 8:123-130.
• Adami S., Bertoldo S., Brandi M.L., et al., Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. Reumatismo 2009; 61(4):1-25.

(Progetto Echolight - cofinanziato dal Bando Azione 1.2.4 Partenariati Regionali - Reg. Puglia)



ALCALINIZZAZIONE DELLA MATRICE EXTRA-CELLULARE NELLA PREVENZIONE E CURA DELLE PATOLOGIE DELL'OSSO

E. Bartolozzi

L'equilibrio acido-base nei vari comparti del corpo è di vitale importanza ai fini del mantenimento dell'omeostasi di numerose funzioni tra cui il corretto funzionamento enzimatico: sappiamo infatti che tali proteine funzionano in modo efficace solo entro certi ristretti range di pH.
Una alterazione di questo range costringe il corpo a cercare efficaci e rapidi meccanismi di compensazione al fine di riportarlo all'interno di tali valori.
Lo squilibrio più frequente è quello che vira verso l'acidosi, e viene provocato da alimentazione scorretta, assunzione di farmaci, inquinamento ambientale, sovrappeso, infiammazione, attività fisica intensa o vita sedentaria, masticazione insufficiente, difficoltà respiratorie, stress prolungato, abitudini voluttuarie come eccesso di fumo, alcool o caffè, insufficiente apporto di liquidi, ecc.
Il mantenimento di un corretto pH corporeo è talmente importante che una lieve variazione porta in grave sofferenza le cellule sane così come sappiamo che le cellule cancerose proliferano in ambiente acido (5.5).
I meccanismi di compenso prevedono la mobilizzazione di minerali alcalinizzanti, quali Calcio, Magnesio, Sodio o Potassio, da comparti in cui sono più concentrati, al sangue, fino a raggiungere i tessuti interessati.
Nella relazione verranno illustrati i sistemi tampone fisiologici, il ruolo chiave della matrice extracellulare, le strategie alimentari e lo stile di vita adeguati per recuperare il pH fisiologico, prevenendo patologie degenerative come l'osteoporosi o sostenendone il percorso terapeutico ottimizzandone i risultati.

IL TIMING CHIRURGICO NELLE FRATTURE DA FRAGILITÀ DEL FEMORE PROSSIMALE

C. Martini, M. Giorgini, F. Matassi, R. Civinini, M. Innocenti
Prima Clinica Ortopedica, Università degli Studi di Firenze CTO Largo Palagi 1

Il timing chirurgico più appropriato per il trattamento delle fratture da fragilità del femore prossimale rappresenta ancora argomento di dibattito.
Lo scopo di questo studio è quello di valutare, nella nostra casistica operatoria, quale ruolo abbia la tempistica dell'intervento nel determinare specifici outcome a breve e lungo termine, nei pazienti anziani affetti da frattura del femore prossimale.
Abbiamo condotto uno studio retrospettivo su 176 pazienti suddivisi in due gruppi in base al timing operatorio allo scopo di valutare l'influenza del timing chirurgico su alcuni outcomes a breve ed a lungo termine. I pazienti sono stati stratificati pre-operatoriamente per età, comorbidità e ASA score.
Dalla nostra analisi non emerge alcuna differenza statisticamente significativa tra la tempistica dell'intervento e la mortalità ad un anno dall'intervento, la morbidità peri-operatoria, il tempo di degenza post-operatoria, la comparsa di disabilità e la perdita di autonomia dell'individuo.

Parole chiave: timing chirurgico, fratture da fragilità, fratture femore prossimale

NUOVI PROCESSI DI BIO-CERAMIZZAZIONE APPLICATI ALLA STRUTTURA GERARCHICA VEGETALE PER LA RIGENERAZIONE OSSEA: MODELLO SPERIMENTALE SU PECORE

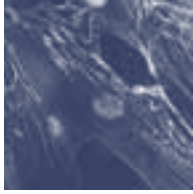
E. Kon, G. Filardo, A. Di Martino, S. Patella, B. Di Matteo, F. Perdisa, L. Merli, M. Marcacci
Istituto Ortopedico Rizzoli – Laboratorio di Biomeccanica – Laboratorio NABI

Introduzione: Le straordinarie proprietà biomeccaniche dell'osso dipendono dalla sua struttura gerarchica, ovvero un assemblaggio organizzato a più livelli di unità strutturali. Lo sviluppo di materiali sintetici e processi di assemblaggio in grado di mimare i suoi pricipi biologici e la sua morfologia gerarchica potrebbe rappresentare la base di partenza per la realizzazione di protesi con caratteristiche e performance simili al tessuto umano. Il legno, riassumendo in sé le caratteristiche biochimiche e biomeccaniche dell'osso con le sue peculiari porosità e proprietà in termini di elasticità, leggerezza e resistenza, è stato da noi preso a modello per lo sviluppo di un prototipo di sostituto osseo.
Materiali e Metodi: Un segmento osseo di 2 cm è stato asportato dalla diafisi metatarsale di quindici pecore adulte (incrocio Merinos-Sarda); il vuoto così creato è stato trattato dividendo i casi in tre gruppi di 5 pecore ognuno e secondo le modalità qui di seguito descritte: impianto di scaffold "solo" nel gruppo 1, impianto di scaffold addizionato di PRP (plasma arricchito di piastrine) nel gruppo 2, impianto di scaffold con aggiunta di BMSCs (cellule staminali da midollo osseo) nel corso dell'intervento nel gruppo 3. La porzione simil-corticale dell'impianto è formata da un cilindro cavo ottenuto dalla trasformazione biomorfa di legno Sipo con uno strato uniforme di idrossiapatite (HA) biomimetica, ed il suo interno è ripieno di un composto bio-ibrido di HA/collagene. Un esame radiografico è stato effettuato a 4, 8, 12 ed infine a 16 settimane dall'impianto quando è avvenuto l'espianto per l'analisi istologica.
Risultati: Non sono stati riscontrati segni di infiammazione o di reazione avversa nell'osso né nei tessuti molli perilesionali. Nel tempo, l'area di callo periostale è andata aumentando nei tre gruppi esaminati, senza comunque raggiungere il picco a 16 settimane dopo l'innesto. Un valore significativamente più alto di callo periostale è stato ottenuto nel gruppo 3 ($p < 0.05$) a 8 settimane dall'impianto. L'analisi istologica ha mostrato un valore significativamente più alto di neoformazione ossea all'interno dello scaffold nei gruppi 2 e 3 rispetto al gruppo 1, ed il contatto osso-impianto si è rivelato significativamente migliore quando BMSCs sono state aggiunte.
Questo studio mette in luce il potenziale dei nuovi processi di bio-ceramizzazione applicati alla struttura gerarchica vegetale per la produzione di innesti con buone proprietà biologiche e meccaniche, e documenta una valida procedura per migliorare la ricrescita ossea. Da questa promettente esperienza preliminare è emersa la necessità di studi futuri per valutare i differenti prototipi di impianti in termini di proprietà meccaniche e biologiche, ma anche per migliorare questo nuovo approccio di bioingegneria così che si possa sviluppare la strategia ottimale di accoppiamento scaffold-cellule da applicare in un studio pilota per migliorare il processo di rigenerazione ossea nell'uomo.

PROGETTO PILOTA “ORTOGERIATRIA” IN UMBRIA

R. Serra, V. Prenni, M. Baroni, R. Gugliotta, S. Leonardi, C. Loiacono, E. Zengarini, L. Gaggi, S. Ercolani, G. Rinonapoli, A. Caraffa, P. Mecocci, C. Ruggiero
Istituto di Gerontologia e Geriatria, Università degli Studi di Perugia

L’anziano ricoverato per frattura di femore è un soggetto clinicamente vulnerabile, a massima complessità clinico-assistenziale ed elevato rischio di eventi avversi. Evidenze scientifiche suggeriscono che la gestione di questi pazienti secondo la metodologia multidisciplinare orto-geriatrica è in grado di ottimizzare gli outcome dell’assistenza erogata. Obiettivo di questo studio è quello di valutare l’efficacia dell’intervento di co-managemenent orto-geriatrico in termini di esiti clinici ed assistenziali a breve e medio termine.
E’ stata costituita un’Unità Ortogeriatrica, composta da 2 geriatri che quotidianamente si recavano presso la S.C. di Traumatologia, partecipavano alle attività clinico-assistenziali condividendo con lo specialista ortopedico la piena responsabilità del paziente e pertanto confrontandosi con questi circa le scelte clinico-assistenziali più appropriate. Il paziente target della cogestione ortogeriatrica era il soggetto ultra65enne ricoverato per frattura di femore da fragilità.
Nel periodo Marzo-Agosto 2012, sono stati arruolati nel progetto pilota 119 pazienti (circa il 50% dei ricoverati per frattura femorale da fragilità). Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a valutazione multidimensionale geriatrica entro 24h dall’ingresso, rivisitati quotidianamente e contemporaneamente dal geriatra e dall’ortopedico che ne hanno condiviso la responsabilità nella scelta degli interventi diagnostico-terapeutici più appropriati per la durata della degenza. I partecipanti sono stati inoltre sottoposti a follow-up telefonico a 3 mesi dalla dimissione allo scopo di raccogliere informazioni su stato vitale, livello di autonomia funzionale ed utilizzo di risorse socio-sanitarie. Le analisi condotte su questo campione sono di tipo descrittivo.
Il campione di studio, costituito per il 79% da donne, presenta un’età media di 83.6±7.3 anni, un BMI medio 23.9 ± 3.3 Kg/m2 e il 38% presenta una disabilità pre-frattura di grado moderato o severo (ADL score <4/6). I partecipanti risultano affetti da 5.7±2.2 patologie, assumono 4.2 ± 2.8 farmaci e presentano una notevole complessità clinica (Charlson index medio di 2.5 ± 2). A fronte dell’elevata percentuale di pazienti con grave rischio operatorio (72% di soggetti con ASA score >3), quasi la metà (44%) è stata sottoposta ad intervento chirurgico entro 48h dall’ingresso. La rapida identificazione e trattamento delle complicanze post-operatorie sia maggiori (23% di pazienti) che minori (76% di pazienti) ha consentito la dimissione del 54% dei pazienti in quarta giornata e del 27% in sesta giornata post-operatoria. La durata media di degenza è risultata pari ad 8 giorni. La mortalità intraospedaliera è stata dell’1.7%. Il tasso di mortalità e di ri-ospedalizzazione a 90 giorni dalla dimissione è stato rispettivamente pari al 9% ed al 18%. Il 22% dei pazienti ha richiesto almeno una visita domiciliare da parte del MMG o altro specialista. A 90 giorni dalla dimissione, il 65% dei pazienti è rientrato al proprio domicilio, il 39% presentava una disabilità di grado severo (ADL ≤ 3/6).
L’anziano ospedalizzato per frattura di femore si caratterizza per elevata comorbilità, complessità clinica e disabilità, pertanto estremamente vulnerabile ad eventi avversi e quindi fragile. L’intervento ortogeriatrico sarebbe in grado di ottimizzare l’assistenza intraospedaliera e migliorare gli esiti di cura a breve-medio termine. Il confronto degli esiti dell’intervento ortogeriatrico rispetto a quelli di una gestione tradizionale sarà oggetto di un successivo studio.



L'OSTEOARTROSI IN ITALIA: UN'EPIDEMIA MISCONOSCIUTA?

P. Piscitelli[1], G. Mazzaglia[2], C. Cricelli[2], A. Migliore[3], M. L. Brandi[1] - on the behalf of the Italian Society of Orthopaedics and Medicine (OrtoMed) osteoarthritis study group and SIMG

[1]Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Firenze; [2]Società Italiana di Medicina Generale, SIMG, Firenze; [3]Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, Roma;

Obiettivi. Dal momento che l'incidenza di osteoartrosi aumenta con l'età, l'aspettativa di vita registrata in Italia (una delle più elevate al mondo) dovrebbe tradursi in un'esplosione epidemica di questa condizione. L'obiettivo del nostro studio era dunque quello di quantificare l'incidenza dell'osteoartrosi nella popolazione generale italiana.

Metodi. Abbiamo analizzato per gli anni 2003-2011 un ampio database (Health Search, sviluppato dalla Società Italiana di Medicina Generale, SIMG), contenente oltre 1 milione di pazienti distribuiti in tutte le regioni italiane, all'interno del quale veniva registrata l'eventuale presenza di osteoartrosi per ciascuno dei pazienti sottoposti a visita medica nella pratica clinica quotidiana.

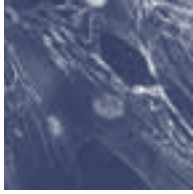
Risultati. La prevalenza complessiva di osteoartrosi in almeno un sito scheletrico è aumentata dal 12.6% al 17.5% nell'arco dei 9 anni esaminati. Le donne mostravano una forbice maggiore in termini di incremento temporale (dal 15.3% del 2003 al 21.6% nel 2011) rispetto agli uomini (9.6% nel 2003 e 13.1% nel 2011). La prevalenza di osteoartrosi sintomatica per la quale si rendeva necessario un qualsiasi intervento medico di tipo diagnostico o terapeutico era stabile intorno al 7%, con differenze tra i due sessi simili a quelle osservate per la prevalenza complessiva della patologia, che risultava altresì notevolmente influenzata dall'età. Infatti, oltre i 65 anni, la prevalenza generale di osteoartrosi a carico di almeno un distretto scheletrico nel 2011 raggiungeva il 40% negli uomini e il 50% nelle donne, con valori massimi registrati nelle donne di età compresa tra 75 e 84 anni e negli uomini >85. I pazienti che non ricevevano nessun trattamento farmacologico specifico per l'osteoartrosi erano il 39.2% nel 2003 e il 43.7% nel 2011, con una tendenza alla diminuzione dell'uso di FANS (dal 55.8% al 45.7%) e un maggior utilizzo di paracetamolo da solo o associato ad oppioidi (dal 5.9% al 14% tra il 2003 e il 2011). Al contrario, l'impiego di corticosteroidi e di oppiacei mostrava un andamento stabile e basso nell'arco del tempo. Differenze significative si riscontravano a seconda della regione di residenza, del sesso, dell'età e degli anni trascorsi dalla prima diagnosi di osteoartrosi: erano più le donne che gli uomini avviati ad una qualsiasi terapia; la prescrizione di farmaci per osteoartrosi aumentava al crescere dell'età (con la sola eccezione dei corticosteroidi) e i FANS risultavano maggiormente utilizzati nelle regioni meridionali, mentre oppioidi e paracetamolo erano più prescritti al Nord; nel caso fossero trascorsi 5 o più anni dalla prima diagnosi di osteoartrosi sembrava aumentare la possibilità di ricevere una prescrizione di paracetamolo.

Conclusioni. L'osteoartrosi colpisce il 40% degli uomini e il 50% delle donne italiane oltre i 65 anni di età, con una prevalenza complessiva oggi vicina al 20% nella popolazione generale. In considerazione della cronicità della patologia e della necessità di un frequente ricorso a farmaci – sempre potenzialmente associati ad effetti collaterali – è necessario avviare una seria riflessione sulle strategie preventive, diagnostiche e terapeutiche da intraprendere. Di particolare utilità sarebbe disporre di un algoritmo di valutazione della probabilità di futura insufficienza articolare per allocare risorse in interventi sostenibili in termini di costo-efficacia.

STUDIO TRASVERSALE E LONGITUDINALE SULLA MASSA OSSEA DI UN AMPIO GRUPPO DI SOGGETTI AFFETTI DA ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG) E LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO AD INSORGENZA GIOVANILE (LESG) MEDIANTE PQCT

F. Falcini[1], S. Stagi[2], L. Cavalli[3], G. Carnesecchi[1], F. Bertini[1], L. Masi[3], M. Matucci Cerinic[1], M. L. Brandi[3]
[1]Dipartimento di Medicina Interna, Reumatologia, Università di Firenze, Firenze, Italy,
[2]Unità Pediatrica, Ospedale del Mugello, Firenze, Italy,
[3]Dipartimento di Medicina Interna, Unità di Endocrinologia, Università di Firenze, Firenze, Italy

Introduzione. Risultano scarsi i dati prospettici pubblicati sull'utilizzo della tomografia quantitativa periferica (pQCT) in un ampio gruppo di pazienti affetti da AIG o da LESG. Inoltre, pochi studi hanno confrontato, in gruppi omogenei per età e sesso, lo stato di salute dello scheletro mediante la metodica pQCT.
Obiettivi. Valutare trasversalmente e longitudinalmente la prevalenza di ridotta densità minerale ossea ed esaminare le differenze nei parametri biomeccanici, rilevati con la pQCT, in due coorti omogenee per età e sesso di pazienti affetti da AIG o LESG.
Metodi. 154 casi di AIG (127 F, 27 M, età media 20.3 ± 7.9 anni: 84 di tipo oligoarticolare, 33 poliarticolare, 10 sistemico, 27 entesite-artrite [ERA]), e 56 casi di LESG (46 F, 10 M, età media 21.5 ± 6.1 anni) sono stati studiati trasversalmente e longitudinalmente mediante pQCT. I dati ottenuti sono stati confrontati con quelli di due gruppi di controllo appaiati per sesso ed età.
Risultati. I pazienti con AIG non mostrano alcuna differenza rispetto ai controlli per quanto riguarda la densità corticale (CrtBMD), se si eccettuano i casi di artrite sistemica ($p < 0.0001$), mentre i soggetti con LESG mostrano una crtBMD superiore rispetto ai controlli e ai pazienti con AIG ($p < 0.005$). Analizzando la densità dell'osso trabecolare (TrbBMD), tutti i pazienti con AIG nei vari sottotipi (eccetto i casi ERA), e i pazienti con LESG mostrano valori significativamente ridotti rispetto ai controlli, senza alcuna differenza tra AIG e LESG. Inoltre, i soggetti con AIG mostrano una importante diminuzione dell'area muscolare (muscle CSA) rispetto ai pazienti con LESG e ai controlli ($p < 0.001$). La differenza è significativa nei casi di AIG sistemica e poliarticolare, non nei casi oligo o ERA. Vice versa, l'area occupata dalla massa grassa (fat CSA) risulta significativamente aumentata sia nei casi di AIG che di LESG rispetto ai controlli ($p < 0.001$), senza differenze tra le due 2 patologie. Gli stessi risultati si osservano valutando la resistenza polare alla tensione (SSIp).
Monitorando tali soggetti nel tempo, le differenze di crtBMD, trbBMD, muscle SCA e fat CSA rimangono invariate; nei pazienti LESG, il valore di SSIp rimane stabile, a differenza di quanto avviene nei soggetti affetti da AIG, dove tale indice, grazie alle terapie intraprese, tende a migliorare.
Conclusioni. La valutazione mediante pQCT dei principali parametri indicanti lo stato di salute ossea dei giovani pazienti affetti da AIG o LESG evidenzia differenze significative tra i due gruppi. Questi dati potrebbero suggerire una diversa patogenesi dell'osteopenia secondaria alle due patologie, e un diverso approccio diagnostico e terapeutico che consentirebbe di ottimizzare il picco di massa ossea di questi pazienti.



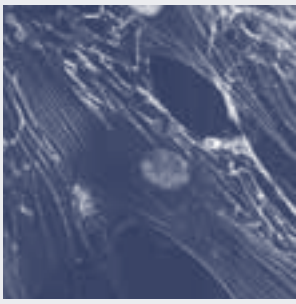
IL NERIDRONATO SI CONFERMA UNA TERAPIA SICURA ED EFFICACE DELL'ALGODISTROFIA POST-TRAUMATICA DELL'ARTO SUPERIORE O INFERIORE

K. H. Hassan[1], E.J. Parra Prada[2], R. Cosso[3], A. Falchetti[4]
[1]Lebanese University, Hadath, Beirut, Libano; [2]Medicina Interna, Clinica San Giuseppe, Arezzo; [3]Casa di Cura Villa Erbosa, Bologna; [4]Istituto Leonardo da Vinci, Firenze, Italia

I bisfosfonati, secondo le linee guida delle più importanti società scientifiche, sono considerati i farmaci di prima scelta nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale, di quella maschile e di quella indotta da glucocorticoidi. Le formulazioni iniettive (i.m. e i.v.) possono rappresentare un'alternativa a quelle orali e sono di particolare utilità nei pazienti con disturbi a carico dell'apparato gastro-enterico, e quindi potenzialmente con scarsa compliance alla somministrazione per via orale. In uno studio precedente (1), abbiamo trattato con il neridronato, dimostrato efficace nell'Osteogenesi Imperfetta, nel trattamento della malattia ossea di Paget (2), dell'ipercalcemia maligna e nella prevenzione della perdita di massa ossea in pazienti in deprivazione androgenica per carcinoma della prostata (3). Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare il grado di miglioramento della sintomatologia dolorosa, dell'edema e della limitazione funzionale in donne ed uomini con algodistrofia trattate con neridronato, valutandone anche efficacia e sicurezza di impiego. Un totale di 14 pazienti (uomini e donne, età media 58 anni) affetti da algodistrofia dell'arto superiore o inferiore è stato trattato con neridronato 100 mg i.v. ogni 4 giorni, per 4 volte (dose cumulativa 400 mg). Ogni paziente ha eseguito uno studio radiografico iniziale e successivi controlli radiografici con valutazione RM della parte interessata. Dopo 1 mese di terapia la sintomatologia dolorosa, l'edema e la limitazione funzionale sono risultate migliorate. Nessun paziente ha riportato effetti collaterali dovuti al trattamento, confermando il buon profilo di tollerabilità del farmaco. Pertanto, nei nostri pazienti affetti da algodistrofia dell'arto superiore o inferiore, il neridronato somministrato per i.v., alla dose di 100 mg ogni 4 giorni per 4 volte, ha determinato una netta riduzione della sintomatologia algico-edematosa, con miglioramento della funzione articolare e del quadro radiologico, dimostrandosi così una terapia sicura ed efficace.

1. Edwin Jobany Parra Prada, Khodr Haidar Hassan, Maria Luisa Brandi, Alberto Falchetti. Polyostotic form of fibrous dysplasia in a 13 years old Colombian girl showing clinical and biochemical response to neridronate intravenous therapy. Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism 2009; 6(3): 264-265.
2. Adami S, Bevilacqua M, Broggini M, Filipponi P, Ortolani S, Palummeri E, Ulivieri F, Nannipieri F, Braga V. Short-term intravenous therapy with Neridronate in Paget's disease. Clin Exp Rheumatol. 2002 Jan-Feb;20(1):55-8.
3. Morabito N, Gaudio A, Lasco A, Catalano A, Atteritano M, Trifiletti A, Anastasi G, Melloni D, Frisina N. Neridronate prevents bone loss in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. J Bone Miner Res. 2004 Nov;19(11):1766-70.

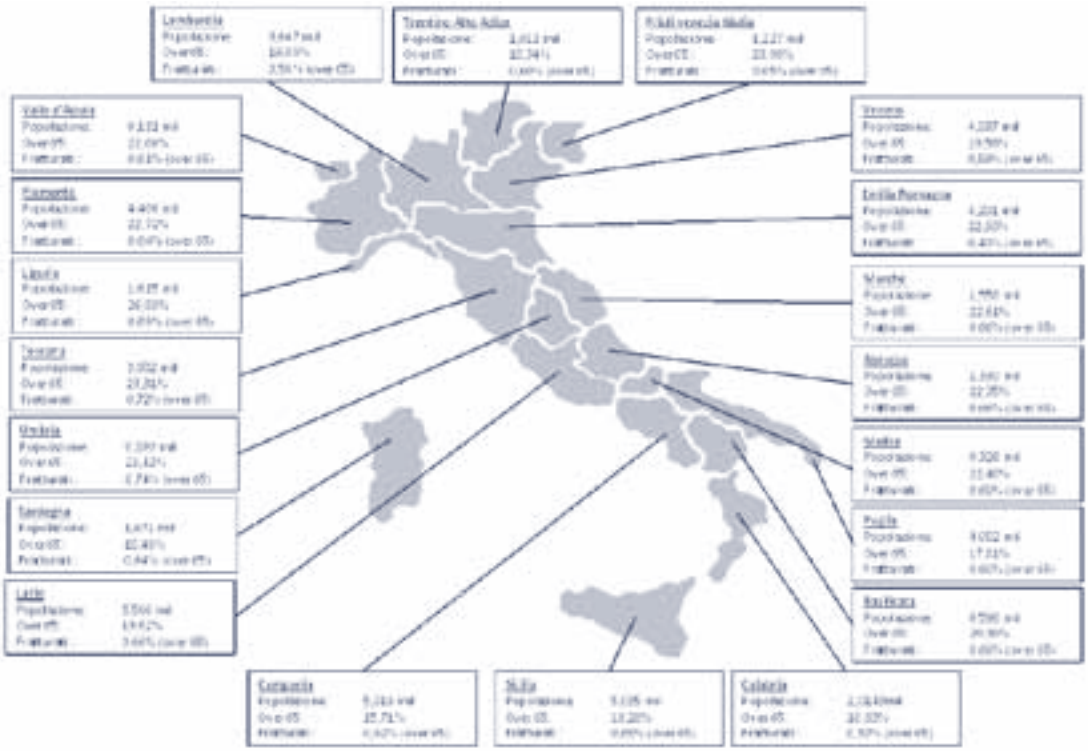
SESSIONE POSTER



LE FRATTURE DI FEMORE NELLE REGIONI ITALIANE

P. Piscitelli[1], S. Parri[1], M. L. Brandi[1]
[1]Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Firenze

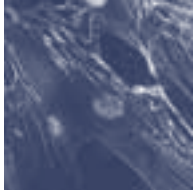
Obiettivi. Ci siamo prefissi di analizzare l'incidenza delle fratture di femore nella popolazione ultra-sessantacinquenne nelle varie regioni italiane.
Metodi. Da fonte ISTAT si è provveduto ad estrarre i dati della popolazione italiana suddivisi per età e per regione; i dati relativi alla numerosità delle fratture di femore suddivise per fascia di età sono relativi alle Schede di Dimissione Ospedaliera del Ministero della Salute (codice di diagnosi principale ICD9CM 820 tutte le estensioni).
Risultati. Le regioni con maggiore incidenza sulla popolazione over-65 sono L'Umbria (0,74%), la Toscana (0,72%), seguite da Molise, Liguria e Sicilia (0,69%). La regione con incidenza minore sulla popolazione over-65 è l'Emilia Romagna (0,48%), che precede la Lombardia (0,56%), la Calabria (0,57%) ed il Veneto (0,59%); l'incidenza media nelle varie regioni si attesta tra lo 0,60% e lo 0,66%.
Conclusioni. Non sembra emergere una relazione tra la dislocazione geografica (in termini climatici ed ambientali) e le fratture di femore per fragilità. Ulteriori analisi sono necessarie per valutare l'influenza della stagionalità sull'incidenze di fratture femorali negli anziani.



INCIDENZA DELLE FRATTURE DI FEMORE IN TOSCANA TRA IL 2006 E IL 2010: ANALISI DEL DATABASE DELLA REGIONE TOSCANA NELL'AMBITO DEL PROGETTO TARGET

P. Piscitelli[1], S. Parri[1], M. L. Brandi[1]
[1]Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Firenze

Obiettivi. Nell'ambito del Progetto TARGET (Trattamento Appropriato delle Rifratture Geriatriche in Toscana), abbiamo esaminato l'incidenza delle fratture di femore nel periodo retrospettivo del progetto (anni 2006-2010). **Metodi.** Abbiamo interrogato l'archivio informatico delle schede di dimissione ospedaliera della Regione Toscana nel periodo 2006-2010. Sono stati considerati i ricoveri per frattura femorale (codice ICD9-CM 820 tutte le estensioni) per gli uomini e le donne ultra-sessantacinquenni residenti in Toscana (supposte fratture da fragilità). Sono stati presentati separatamente il numero di pazienti fratturati e il numero di fratture (ivi comprese le rifratture), suddivisi per sesso maschile e femminile oltre che per classi di età (65-74; 75-84 e >85).
Risultati. abbiamo registrato un totale di 28.634 pazienti fratturati di femore (22.280 donne e 6.354 uomini) e 29.662 ricoveri per frattura femorale (23.130 donne e 6.532 uomini) nell'intero periodo considerato. Dal 2006 al 2010 si è osservata nel sesso femminile una riduzione complessiva del numero di soggetti fratturati e del numero di fratture femorali (rispettivamente -2% e -3.6%), dovuto a una minore incidenza al di sotto degli 85 anni di età (fratturati:-8.3%; fratture: -10%), in grado di compensare l'aumento osservato nei soggetti >85 (fratturati: +4.5%; fratture: +5.5%). Per gli uomini si registrava, invece, un aumento complessivo del numero di fratturati (da +6% a +12%) e del numero di fratture (da +3% a +12%) nello stesso quinquennio. L'incremento osservato nel sesso maschile (+6% circa) è attribuibile all'aumentata incidenza di frattura femorale soprattutto oltre gli 85 anni di età (+15%).
Conclusioni: Nel periodo precedente all'avviamento del progetto TARGET, in Toscana si osservava un trend di un aumento dell'incidenza di fratture femorali nei grandi anziani (>85) di sesso maschile e femminile, ma una riduzione nelle donne di età compresa tra 65 e 84 anni di età.



DIECI ANNI DI FRATTURE FEMORALI DEGLI ANZIANI IN ITALIA: DALL'ANALISI DELLE SCHEDE DI DIMISSIONE OSPEDALIERA DAL 2000 AL 2009 PER LA PRIMA VOLTA UN PRIMO SEGNALE DI RIDUZIONE DELLE FRATTURE

P. Piscitelli[1], M. Feola[2], C. Rao[2], M. Celi[2], E. Piccirilli[2], E. Gasbarra[2], S. Parri[1], M. Innocenti[1], M. L. Brandi[1], U. Tarantino[2] a nome del Gruppo di Studio in Epidemiologia della Società Italiana di Ortopedia e Medicina (OrtoMed)
[1]Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Firenze; [2]Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia dell'Università di Torvergata, Roma;

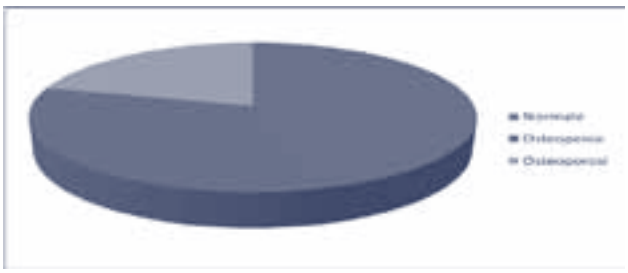
Obiettivi. Nostro intento era quello di valutare il numero di ricoveri per frattura di collo femorale degli anziani nell'arco di un periodo di dieci anni.
Metodi. Abbiamo analizzato l'archivio informatico delle schede di dimissione ospedaliera reso disponibile dal Ministero della Salute per gli anni 2000-2009. Abbiamo registrato il numero di fratture di collo femorale (codice di diagnosi principale ICD9-CM 820 tutte le estensioni) subite dagli ultrasessantacinquenni in Italia. I dati sono stati presentati per sesso, per età e stratificati per 10.000 abitanti.
Risultati. Tra il 2000 e il 2009 abbiamo registrato 839.008 ricoveri per frattura di collo femore oltre i 65 anni di età, con un aumento complessivo pari al 29.8% nell'arco di dieci anni. L'incidenza per 10.000 abitanti è aumentata dal 2000 al 2009 in modo particolarmente spiccato nella popolazione italiana di età superiore a 75 anni, passando rispettivamente da 158.5 a 166.8 (+5.2%) per le donne e da 72.6 a 77.5 (+6.8%) per gli uomini. Le 39.244 fratture incidenti nella fascia di età oltre gli 85 anni per il 2009 rappresentavano il 42.1% di tutti i ricoveri registrati nell'anno per questo sottogruppo di grandi anziani, che costituiscono appena il 2.5% di tutta la popolazione italiana. Le donne ultra-ottantacinquenni, in particolare, rappresentavano da sole il 30.8% di tutti i ricoveri del 2009 e solo l'1.8% della popolazione generale. Infine, è di grande interesse sottolineare che per le donne di età inferiore a 75 anni si è registrato un incremento dei ricoveri per frattura del 6.9% dal 2000 al 2004 ma successivamente una riduzione dal 2004 al 2009 (-6.5%), analogamente a quanto osservato per la Regione Toscana nell'ambito delle analisi del Progetto TARGET.
Conclusioni. Concentrandosi sulle sole fratture di collo femore (più direttamente correlate alla fragilità ossea) e non sul totale delle fratture degli anziani, il nostro nuovo studio ci ha aiutato a specificare ulteriormente i dati di incidenza relativi a specifici sottogruppi di età, consentendo l'emergere di criticità nei grandi anziani e anche (per la prima volta) di un segnale positivo nelle donne <75. I risultati complessivi impongono una seria riflessione sugli interventi di prevenzione in atto e su quanto ancora resta da fare.

PREVALENZA DELL'OSTEOPOROSI E DEI PRINCIPALI FATTORI DI RISCHIO NELLA POPOLAZIONE ITALIANA: RISULTATI DEL BONETOUR 2012

C. Fossi[1], F. Giusti[1], A. Metozzi[1], L. Cavalli[1], A. Guazzini[1], P. Piscitelli[1], S. Parri[1], M. L. Brandi[1]
[1]Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Firenze

Obiettivi. Il Bonetour 2012, è un'iniziativa promossa dalla Fondazione FIRMO in 16 città italiane per valutare la prevalenza di stati di demineralizzazione ossea e dei principali fattori di rischio per osteoporosi nella fascia pre-senile della popolazione italiana. Lo studio si pone in continuità con l'analoga iniziativa proposta lo scorso anno dalla Fondazione FIRMO, per costituire nell'insieme la base dati dell'omonimo studio epidemiologico F.I.R.M.O. (First Italian Road Map on Osteoporosis oppure First Italian on the Road Monitoring of Osteoporosis SCEGLIERA' LA PROFESSORESSA). Questo studio giunge a oltre dieci anni di distanza dallo studio ESOPO, che si era concentrato maggiormente sugli ultrasessantenni, generando al contempo grande sorpresa nel quantificare al 15.8% e al 44.2% rispettivamente la prevalenza di osteoporosi e di osteopenia nelle cinquantenni italiane.
Metodi. Sono state arruolati 3090 soggetti consecutivi, spontaneamente afferenti presso le unità mobili di valutazione in 16 città italiane (2635 donne e 455 uomini). Per tutti si procedeva ad ottenere accurate informazioni anamnestiche (inclusa la presenza di pregresse fratture e familiarità per osteoporosi) e sui principali fattori di rischio riconosciuti in letteratura (scarsa esposizione solare, sedentarietà, insufficiente apporto alimentare di calcio, assunzione di corticosteroidi, comorbilità associate a demineralizzazione).
Risultati. Età media 58 anni, il 19% della popolazione esaminata era affetta da osteoporosi (n=587), mentre il 31% risultava osteopenica (n=958); il 15% (n=463) riferiva precedenti fratture da trauma a bassa energia, mentre il 18.3% dei soggetti (n=566) dichiarava in anamnesi familiarità per osteoporosi e fratture. I fumatori erano il 40.3% (n=1256), ma solo il 4% (n=125) dichiarava di assumere regolarmente alcolici. Il 17.4% dei soggetti (n=537) escludeva dalla propria dieta i latticini e il 9.2% (n=285) si dichiarava estremamente sedentario. L'ultimo dato di rilievo è rappresentato dal 26.1% (n=805) che dichiarava un'esposizione solare pressoché nulla (<10 minuti/die). Il sesso femminile, l'età, le pregresse fratture e la familiarità per osteoporosi si dimostravano associate alla diagnosi di osteoporosi in maniera statisticamente significativa ($p<0.05$). I trattati con corticosteroidi o i pazienti affetti da artrite reumatoide ed altre patologie associate a demineralizzazione rappresentavano un numero molto esiguo sul totale del campione, ma che tuttavia raggiungerà una numerosità adeguata per statistiche descrittive ed inferenziali allorché sommato al campione del Bonetour 2011 nell'ambito delle analisi complessive dello studio F.I.R.M.O. in corso di elaborazione e comprendenti i valori FRAX per un cospicuo sottogruppo di soggetti. Analogamente, per i fattori di rischio e gli stati di demineralizzazione, è ipotizzabile che possano riscontrarsi ulteriori associazioni statisticamente significative sul totale dei circa 7000 soggetti.
Conclusioni. Lo studio conferma che il 20% circa delle cinquantenni in Italia è osteoporotica.

Prevalenza di Osteopenia e Osteoporosi



RUOLO DELLA DENSITOMETRIA ASSIALE A RAGGI X (DEXA) NELLA VALUTAZIONE DELLA DENSITA' MINERALE OSSEA PERIPROTESICA DOPO POSIZIONAMENTO DI PROTESI TOTALE D'ANCA NON CEMENTATA

G. Argento, L. Cristiano, A. Bartoloni, R. Persechino, S. Frontini[1], F. Caporilli Razza, C. Cantone, F. Conti[2]
UOC Radiologia - [1]UOC Ortopedia e traumatologia - [2]UOC Medicina - Ambulatorio Metabolismo dei Tessuti Calcificati - Azienda Ospedaliera Sant'Andrea Università "La Sapienza" di Roma

Introduzione: Abbiamo valutato, con studio DEXA di follow up a tre anni dall'intervento di posizionamento di artro-protesi totale d'anca (THA) non cementata, la densità minerale ossea (BMD) utilizzando un protocollo d'analisi basato su 5 regioni d'interesse adattato alle nuove protesi a stelo corto.
Materiali e Metodi: La densità minerale ossea (BMD) è stata valutata in 15 pazienti (9 femmine e 6 maschi), di età compresa tra 55 e 85 anni, 3 anni dopo THA. Sono state determinate cinque regioni di interesse (ROIs) per la valutazione del BMD al sito della protesi dell'anca.
Le ROI descritte nel protocollo, sono state così definite:
ROI 1 (grande trocantere) include il grande trocantere e parte da una linea orizzontale ideale tracciata dal centro del piccolo trocantere .
ROI 2 (laterale) inizia dal margine inferiore di ROI 1 sino alla estremità della protesi
ROI 3 (sotto la punta) ha la stessa altezza di ROI 2.
ROI 4 (mediale) ha gli stessi parametri ossei e la stessa altezza di ROI 2.
ROI 5 (calcar femorale) postero-mediale, inizia dal margine superiore di ROI 4.
Risultati e Discussione: Tre anni dopo l'intervento si è osservato un aumento del BMD in tutte le regioni in analisi rispetto all'anca controlaterale non operata. A nostro parere l'aumento della densità minerale ossea peri-protesica, è il risultato di un carico più prossimale dovuto all' impianto di protesi a stelo corto.
Conclusione: Questo studio mostra l'elevata accuratezza della DEXA nella valutazione della risposta biologica dell'osso in seguito a sostituzione protesica totale d'anca . Questo lavoro è stato uno studio osservazionale che dovrà essere convalidato ulteriormente da uno studio prospettico longitudinale.
Riteniamo, tuttavia, che questa prima osservazione possa migliorare la nostra comprensione del rimodellamento osseo a seguito dell'impianto di una protesi conservativa ad impegno metafisario.

VALUTAZIONE CON TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA QUANTITATIVA (QCT) IN PAZIENTI CON DISCREPANZA TRA VALORI DXA FEMORALI E LOMBARI

G. Caracchini
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi; SOD Radiodiagnostica 1 - CTO

Introduzione: In base alle indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, la presenza e l'entità dell'osteoporosi viene tutt'oggi valutata mediante la Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC) o DEXA (Dual energy X-ray Absorpiometry) in cui i valori ottenuti vengono confrontati mediante Deviazioni Standard (DS) con quelli di una popolazione di sesso analogo di 20-30 anni (picco di massa ossea: T-score) o con quelli di una popolazione analoga per sesso e fascia di età (Z-score). La MOC/DEXA presenta però dei limiti rappresentati dal fatto che il raggio incidente somma tutte le densità delle strutture in esame, anche quelle extravertebrali ed extrafemorali (ad es. calcificazioni arteriose e linfonodali), non permette una valida differenziazione tra la componente trabecolare e corticale dei segmenti ossei e soprattutto non esprime una vera densità ossea ma la Bone Mineral Density (BMD) espressa in grammi su centimetro quadrato (g/cm2). Esistono però ulteriori apparecchiature per la valutazione della densitometria ossea rappresentate dalla Quantitative Computerized Tomography (QCT)che valuta i metameri vertebrali e dalla periferal Quantitative Computerized Tomography (pQCT) con la quale studiamo lo scheletro appendicolare (radio e tibia distali). Entrambe queste metodiche utilizzano fasci di radiazioni che attraversano i segmenti ossei in esame e ne vengono variamente attenuati in base alla loro densità. Il numero ridotto ed il costo di queste apparecchiature rappresentano attualmente uno dei principali limiti, permettendo il loro utilizzo per studi e valutazioni di II livello ma i vantaggi sono rappresentati dalla possibilità di valutare esclusivamente i segmenti ossei in esame, escludendo le strutture circostanti, di differenziare tra la componente corticale dalla componente trabecolare e, fondamentale, di poter valutare delle reali densità ossee espresse in mg/ml. Dal primo gennaio 2009 al 30 giugno 2012 abbiamo valutato 32 Pazienti (26 donne e 6 uomini) con DEXA e QCT eseguite presso il nostro istituto che presentavano discrepanze tra i valori DEXA femorali e lombari o con incongruenze tra il quadro clinico ed i valori DEXA ottenuti. Tra questi 9 Pazienti () presentavano osteoporosi del collo femorale, osteopenia a livello del rachide lombare ed osteoporosi dei metameri lombari alla QCT; 3 Pazienti () presentavano osteopenia del collo femorale, normali valori densitometrici a livello del rachide lombare ed osteopenia dei metameri lombari alla QCT; 6 Pazienti presentavano osteopenia del collo femorale, normali valori densitometrici a livello del rachide lombare ed osteoporosi dei metameri lombari alla QCT; 4 Pazienti () presentavano osteoporosi del collo femorale, osteopenia a livello del rachide lombare ed osteopenia dei metameri lombari alla QCT; 2 Pazienti presentavano osteoporosi del collo femorale, normali valori densitometrici a livello del rachide lombare ed osteopenia dei metameri lombari alla QCT; 1 Paziente evidenziava osteopenia del collo femorale, osteoporosi a livello del rachide lombare ed osteoporosi dei metameri lombari alla QCT; Di 7 Pazienti con fratture vertebrali 5 presentavano osteopenia del collo femorale e lombare vertebrale e osteoporosi alla QCT mentre 2 pazienti che presentavano normali valori densitometrici alla DEXA, ma evidenziavano osteopenia alla QCT .
Risultati: tra i 23 Pazienti con discrepanza dei valori densitometrici tra collo femorale e metameri lombari alla DEXA, in 15 la QCT vertebrale confermava i più ridotti valori densitometrici rilevati a livello del collo femorale rispetto alla DEXA lombare o addirittura evidenziava la presenza di osteoporosi vertebrale non rilevata alla DEXA; in 4 Pazienti la QCT confermava la presenza di osteopenia rilevata a livello dei metameri lombari nonostante l'osteoporosi rilevata a livello del collo femorale; in questa gruppo l'età media era di 54, 24 anni; in 1 paziente la QCT confermava la presenza di osteoporosi rilevata a livello dei metameri lombari nonostante l'osteopenia rilevata a livello del collo femorale Tutti i 7 pazienti con fratture vertebrali che evidenziavano osteopenia o normali valori densitometrici alla DEXA presentavano rispettivamente osteoporosi o osteopenia alla QCT. Infine 1 Paziente evidenziava osteoporosi del collo femorale, normale densità a livello del rachide lombare e normale dei metameri lombari alla QCT ma era presente una evidente scoliosi con manifestazioni osteofitosiche con sclerosi vertebrali tali da alterare anche i valori della QCT.
Conclusione: La QCT si è quindi rilevata una metodica efficace ed accurata nella grande maggioranza dei casi di discrepanza tra clinica, valori DEXA e sospetto di osteoporosi. La principale causa di alterazione dei valori densitometrici alla DEXA è risultata essere presenza di scoliosi e spondiloartrosi con osteofiti, in un caso di entità tale da alterare i valori alla QCT stessa.

1) Predictors of Femoral Neck Fracture Following Hip Resurfacing: A Cadaveric Study.
Davis ET, Olsen M, Zdero R, Smith GM, Waddell JP, Schemitsch EH. J Arthroplasty. 2012 Jul 5.
2) Densitometry in suspected preclinical osteoporosis: quantitative computerized tomography versus dual energy roentgen absorptiometry].
Frahm C, Link J, Hakelberg K, Weiss HD, Rademaker J. Bildgebung. 1994 Dec;61(4):256-62.
3) Current methods and advances in bone densitometry.
Guglielmi G, Gluer CC, Majumdar S, Blunt BA, Genant HK. Eur Radiol. 1995;5(2):129-39.

NUOVA METODICA ULTRASONICA PER LA DENSITOMETRIA OSSEA SUI PRINCIPALI SITI DI RIFERIMENTO PER LA DIAGNOSI DELL'OSTEOPOROSI

S. Casciaro[1], F. Conversano[1], R. Franchini[1], A. Greco[1], E. Casciaro[1], D. Costanza[2], L. Quarta[2], A. Grimaldi[2], E. Quarta[2], M. Muratore[2]

[1]Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Fisiologia Clinica, Lecce - [2]ASL Lecce, S.O. "A. Galateo", U.O. di Reumatologia, San Cesario di Lecce (LE)

Introduzione: L'osteoporosi è la più comune patologia del metabolismo osseo, con un alto tasso di diffusione soprattutto nella popolazione di età superiore a 65 anni. La principale conseguenza dell'osteoporosi è l'infragilimento delle ossa da cui deriva l'aumento del rischio di frattura, con conseguenti costi sociali ed economici sia per la popolazione che per il Sistema Sanitario Nazionale. Nello specifico, le fratture che causano i maggiori disagi ed i costi più elevati sono le fratture vertebrali e le fratture d'anca, che sono anche tra le più frequenti. Attualmente, l'unico metodo per prevedere con buona attendibilità queste tipologie di fratture è rappresentato dalla misurazione della densità ossea (BMD, "bone mineral density") in corrispondenza dei siti anatomici di riferimento (vertebre lombari e collo del femore). Tuttavia, le tecniche diagnostiche in grado di fornire misurazioni accurate della BMD al livello della colonna vertebrale e del femore prossimale utilizzano tutte i raggi X ed il loro impiego è quindi limitato dalle problematiche legate all'uso di radiazioni ionizzanti (necessità di strutture idonee con operatori certificati, rischi per la salute di pazienti ed operatori, costi elevati, limitata ripetibilità nel tempo), ed infatti dati recentemente riportati in letteratura affermano che i casi di osteoporosi diagnosticati corrispondono ad appena il 25% del totale. La necessità di diagnosticare l'osteoporosi in maniera più precoce e più estesa ha quindi portato allo sviluppo e commercializzazione di dispositivi ultrasonici che eseguono valutazioni dello stato di salute delle ossa a costi contenuti, senza usare radiazioni ionizzanti e senza bisogno di particolari certificazioni per gli operatori e le strutture. Tali dispositivi, però, sono utilizzabili solo su distretti ossei periferici (calcagno, tibia, falangi, ecc.) ed i risultati da essi forniti presentano scarsa correlazione con la BMD misurata sul femore prossimale o sulle vertebre tramite DXA ("dual-energy x-ray absorptiometry"), ad oggi considerata il "gold standard" per la diagnosi dell'osteoporosi. In questo lavoro viene illustrata una nuova metodica ultrasonica per l'esecuzione della densitometria ossea sulla colonna vertebrale e sul femore prossimale in grado di fornire risultati di accuratezza paragonabile a quella dei sistemi DXA.

Materiali e Metodi: E' stato implementato un nuovo algoritmo che, a partire dalla scansione ecografica di un distretto osseo, calcola gli stessi parametri diagnostici della DXA (BMD, T-score, Z-score) attraverso analisi spettrali e statistiche che sfruttano sia le immagini ecografiche che i corrispondenti segnali ultrasonici "grezzi". Tra gli accorgimenti implementati per aumentare l'accuratezza rispetto ai sistemi attualmente disponibili, si possono sinteticamente citare i seguenti: 1) la misura viene eseguita su una regione di interesse (ROI), interna alla struttura ossea considerata, identificata in base a caratteristiche sia morfologiche (distanza da punti di repere noti) sia relative alla natura dei corrispondenti segnali "grezzi" (riconducibilità a "pattern" prestabiliti); 2) nell'analisi dei dati si tiene conto della BMI ("body mass index") del paziente; 3) l'algoritmo è integrato con un database di casi di riferimento contenente oltre 1000 acquisizioni per ciascuna combinazione di sito anatomico considerato, etnia e sesso del paziente. L'efficacia di questo algoritmo è stata testata sperimentalmente su circa 300 soggetti di sesso femminile (età 45-80 anni, BMI ≤ 40 kg/m2) sottoposti ad esame DXA (Hologic Discovery) ed ecografico sui distretti ossei considerati. I risultati forniti dai due esami sono stati confrontati sia in termini di concordanza della diagnosi (soggetto sano, osteopenico od osteoporotico) che in termini di scostamento fra i valori dei singoli parametri diagnostici.

Risultati e Conclusioni: La percentuale dei soggetti per i quali la diagnosi ultrasonica è risultata coincidente con quella della DXA è stata del 94% per il femore e del 92% per la colonna vertebrale. L'accuratezza nella misura ultrasonica dei parametri diagnostici è invece risultata migliore nel caso della colonna, in particolare per quanto riguarda la BMD, le cui misurazioni ultrasoniche sulla colonna hanno prodotto uno scostamento medio percentuale pari a -0.5% ± 7.4% rispetto ai valori DXA, mentre lo stesso scostamento nel caso del femore è risultato di +4.9% ± 13.6%. La metodica proposta rappresenta un nuovo densitometro in grado di garantire un livello di accuratezza paragonabile a quello della DXA senza fare uso di radiazioni ionizzanti. Questo può consentire di anticipare di parecchi anni la diagnosi di osteoporosi tramite "screening" di massa della popolazione già a partire dai 30-40 anni di età.

BIBLIOGRAFIA:

• Link TM, Osteoporosis imaging: state of the art and advanced imaging. Radiology 2012; 263(1):3-17.

• Guglielmi G, Muscarella S, Bazzocchi A, Integrated imaging approach to osteoporosis: state-of-the-art review and update. RadioGraphics 2011; 31:1343-1364.

• Adami S., Bertoldo S., Brandi M.L., et al., Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. Reumatismo 2009; 61(4):1-25.

(Progetto Echolight - cofinanziato dal Bando Azione 1.2.4 Partenariati Regionali - Reg. Puglia)

VALIDAZIONE CLINICA PRELIMINARE DI UNA NUOVA METODICA ULTRASONICA PER LA Ddensitometria OSSEA DEL COLLO DEL FEMORE

S. Casciaro[1], F. Conversano[1], E. Casciaro[1], A. Greco[1], R. Franchini[1], L. Raho[2], L. Quarta[2], F. Calcagnile[2], E. Quarta[2], M. Muratore[2]

[1]Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Fisiologia Clinica, Lecce - [2]ASL Lecce, S.O. "A. Galateo", U.O. di Reumatologia, San Cesario di Lecce (LE)

Introduzione: Negli ultimi dieci anni il Sistema Sanitario Nazionale ha sostenuto annualmente costi superiori al miliardo di euro per il trattamento di pazienti vittime di fratture d'anca con età superiore ai 65 anni, e questa spesa è stata annualmente superiore alla spesa corrispondente sostenuta per pazienti della stessa fascia di età colti da infarto miocardico acuto, con un divario che è andato crescendo nel corso degli anni. Il "gold standard" per la diagnosi dell'osteoporosi è attualmente rappresentato dalla misura della densità di massa ossea (BMD, "bone mineral density") ottenuta tramite DXA ("dual energy X-ray absorptiometry") ed è stato dimostrato che la misura di BMD che fornisce la migliore previsione dell'occorrenza di fratture d'anca è quella eseguita sul femore prossimale. Tuttavia, se da un lato è evidente la necessità di una più efficace strategia di prevenzione delle fratture d'anca, soprattutto tramite una diagnosi precoce della malattia attraverso "screening" di massa della popolazione, dall'altro lato è altrettanto evidente che lo "screening" non può essere effettuato tramite DXA, principalmente a causa dei costi elevati e delle problematiche derivanti dalla necessità di usare i raggi X. Esistono in commercio anche vari dispositivi ultrasonici che eseguono valutazioni dello stato di salute delle ossa a costi contenuti e senza uso di radiazioni ionizzanti, ma sono tutti dedicati a distretti ossei periferici e presentano scarsa correlazione con la BMD del collo del femore. In questo lavoro viene presentata la validazione preliminare di una nuova metodica ultrasonica per l'esecuzione della densitometria ossea direttamente sul collo del femore.

Materiali e Metodi: E' stato condotto uno studio clinico su 50 pazienti che rispondevano ai seguenti criteri di arruolamento: sesso femminile, età 60-80 anni, BMI ("body mass index") ≤ 40 kg/m2, assenza di gravi difficoltà di deambulazione, prescrizione medica per una densitometria ossea del femore prossimale, sottoscrizione di apposito modulo di consenso informato. Le pazienti incluse nello studio sono state sottoposte a due diverse indagini diagnostiche: una convenzionale densitometria DXA (Hologic Discovery) ed una ecografia del femore prossimale, eseguita con strumentazione idonea ad acquisire sia le immagini ecografiche che i corrispondenti segnali ultrasonici "grezzi". Nella fase di analisi dei dati è stato utilizzato un nuovo algoritmo che, attraverso una serie di elaborazioni statistiche e spettrali sulle immagini ecografiche e sui relativi segnali "grezzi", e tenendo conto della specifica combinazione di età e BMI della paziente, calcola gli stessi parametri diagnostici forniti dalla DXA (BMD, T-score, Z-score). L'accuratezza diagnostica dei singoli output forniti dall'algoritmo è stata quindi valutata tramite confronto diretto con i risultati DXA.

Risultati e Conclusioni: Nel 94.0% dei casi analizzati la diagnosi ultrasonica (soggetto sano, osteopenico od osteoporotico) è risultata concorde con la corrispondente ottenuta tramite DXA. Il valore del coefficiente di correlazione di Pearson (r) tra i valori dei singoli parametri diagnostici misurati con le due tecniche è risultato: r = 0.73 per la BMD, r = 0.74 per il T-score, r = 0.76 per lo Z-score, senza apprezzabili variazioni di accuratezza né in funzione dell'età né in funzione della BMI. I risultati ottenuti con la metodica ultrasonica proposta hanno mostrato un livello di correlazione con i dati DXA misurati sul collo del femore superiore a quello di qualsiasi altra tecnica ultrasonica oggi disponibile in commercio.

I risultati di questo studio sono importanti anche perchè la densitometria femorale riveste di per sé un particolare interesse per il fatto che la BMD misurata sul collo del femore, o equivalentemente il T-score misurato sullo stesso sito, rappresenta l'unico dato densitometrico utilizzabile come input per l'algoritmo FRAX® (approvato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità), che calcola il rischio di frattura osteoporotica a 10 anni combinando questa BMD con l'età, la BMI ed una serie di fattori di rischio clinici. L'integrazione del FRAX®, ed eventualmente degli algoritmi da esso derivati, con un dispositivo ultrasonico in grado di misurare la BMD femorale in maniera accurata, economica e priva di rischi, ha tutte le potenzialità per diventare in assoluto il metodo più usato per la valutazione del rischio di fratture osteoporotiche a livello mondiale.

BIBLIOGRAFIA:

• Adami S., Bianchi G., Brandi M.L., et al., Validation and further development of the WHO 10-year fracture risk assessment tool in Italian postmenopausal women: project rationale and description. Clin Exp Rheumatol. 2010; 28(4):561-570.

• Adami S., Bertoldo S., Brandi M.L., et al., Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. Reumatismo 2009; 61(4):1-25.

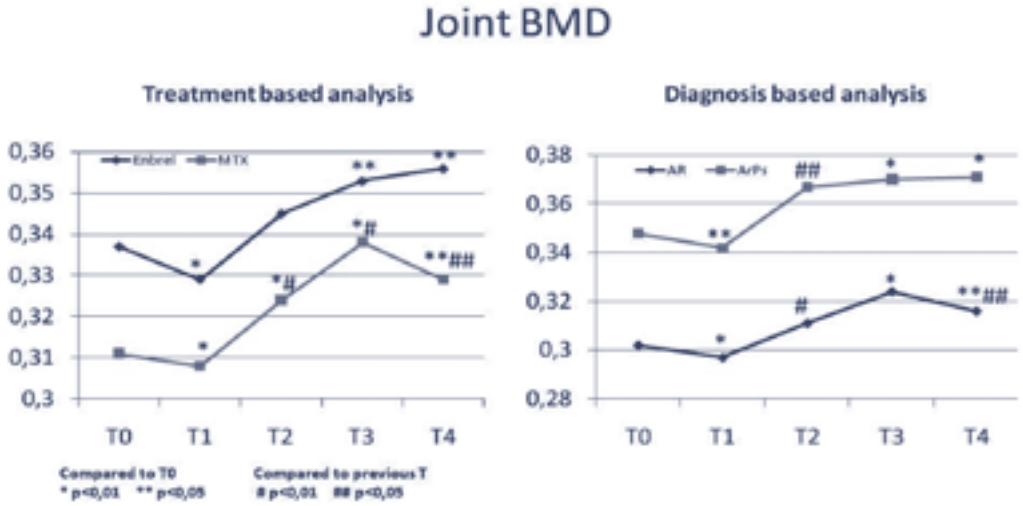
• Piscitelli P., Iolascon G., Gimigliano F., et al., Incidence and costs of hip fractures compared to acute myocardial infarction in the Italian population: a 4-year survey. Osteoporos Int. 2007; 18:211-219.

(Progetto Echolight - cofinanziato dal Bando Azione 1.2.4 Partenariati Regionali - Reg. Puglia)

POSSIBILE RUOLO DELLA DENSITOMETRIA DELLA MANO NELLA GESTIONE DEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

I. Bertoldi, B. Frediani, S. Pierguidi, V. Picerno, A. Adinolfi, G. Filippou, M. Galeazzi
Centro per la Diagnosi delle Malattie OsteoArticolari Istituto di Reumatologia, Università degli Studi di Siena

Scopo del Lavoro: valutare la BMD (bone mineral density) della mano e in pazienti con artrite reumatoide di nuova diagnosi o in fase attiva che necessitano di nuova terapia e correlare i valori densitometrici con i dati clinici, strumentali e bioumorali, al fine di valutare il possibile ruolo della densitometria ossea nella prognosi e nel monitoraggio terapeutico dei pazienti affetti da artrite.
Materiali e Metodi: abbiamo arruolato10 pazienti affetti da artrite sieronegativa e 12 affetti da artrite reumatoide. Dodici pazienti erano alla prima diagnosi e ricevevano terapia con metrotressato e dieci risultavano non responder alla terapia di fondo tradizionale e ricevevano terapia con anti-TNF. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a ecografia e densitometria della mano. La misurazione della BMD periarticolare, tramite creazione di ROI (region of interest) personalizzate è stata eseguita a livello dell'articolazione maggiormente colpita, secondo criteri ecografici (distensione della capsula, ipertrofia sinoviale, grado di vascolarizzazione al power Doppler). L'attività di malattia è stata valutata con prelievi per gli indici di infiammazione, esame clinico ed ecografico. Tutte le valutazioni sono state eseguite al basale e dopo 1(T1)-3 (T2)-6(T3) e 12 (T4) mesi.
Risultati: inizialmente, ad un mese, i valori di BMD della mano diminuivano rispetto al basale. Ai successivi controlli, invece, la BMD aumentava, in maniera significativa già dopo i primi 6 mesi, rispetto al basale. Contemporaneamente si verificava una diminuzione dell'attività di malattia. Al T4, la BMD articolare del gruppo di pazienti trattati con enbrel si manteneva stabile rispetto al T1, mentre nel gruppo trattato con metotressate si verificava una lieve diminuzione ($p<0,05$); nel gruppo affetto da artrite reumatoide la BMD articolare diminuiva rispetto alT3($p<0,05$), mentre nel gruppo affetto da artrite sieronegativa i valori si mantenevano stabili. Al T4, 5 pazienti erano classificati come "non-responder"(3 affetti da artrite reumatoide in trattamento con metotressate, 2 affetti da artrite sieronegativa, 1 in trattamento con metotressate e 1 con enbrel).
Conclusioni: nella nostra casistica, si è dimostrato che un trattamento efficace nel ridurre l'attività di malattia previene la perdita ossea a livello articolare. La riduzione di perdita ossea a livello articolare sembra correlata all'efficacia della terapia, piuttosto che non al tipo di farmaco impiegato. Inoltre nei pazienti con diagnosi early, che abbiamo tratto con metrotressato secondo le attuali linee guida, la BMD articolare aumenta più rapidamente rispetto ai pazienti con lunga storia di malattia. Nella nostra casistica abbiamo avuto 5 "non-responder" al T4, nessuno nei controlli precedenti. In questi pazienti, la BMD articolare subiva un lieve declino al T4, anche se non statisticamente significativo; questo risultato potrebbe suggerire che il persistere dell'infiammazione implica un danno osseo. La misurazione della BMD articolare potrebbe rappresentare un valido e semplice strumento di monitoraggio per i pazienti affetti da artrite, ma sono necessari studi ulteriori sia su pazienti non-responder sia con più lungo follow-up per stabilire la capacità della tecnica nel predire il danno osseo.



IL FRAX PER LA STIMA DEL RISCHIO DI FRATTURA: CONSIDERAZIONI PER LA PRATICA CLINICA

P. D'Ippolito, V. Santoro, B. Lombardi
Unità Operativa Recupero e Rieducazione Funzionale, Azienda USL 4, Prato

Il FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool) è uno strumento ideato per stimare il rischio di frattura vertebrale e/o di femore a 10 anni . Si tratta di un algoritmo, sviluppato dall'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità), disponibile online all'indirizzo http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=11 nella versione specifica per la popolazione di riferimento italiana. Esso prende in considerazione età, dati antropometrici, alcuni fattori di rischio come: anamnesi e familiarità di pregressa frattura, fumo, alcol, uso di glucocorticoidi, Artrite Reumatoide, Osteoporosi secondarie e l'eventuale valore di BMD (Bone Mineral Density) calcolata al collo del femore.
Nella Unità Operativa Recupero e Rieducazione Funzionale della Azienda USL 4 di Prato abbiamo calcolato il rischio di frattura a 10 anni mediante algoritmo FRAX in pazienti con recente frattura di femore ed in pazienti in visita fisiatrica ambulatoriale per patologie disabilitanti: Malattia di Parkinson, Decadimento cognitivo, Emiplegia da malattia cerebrovascolare. Sulla base della stima del rischio e della valutazione clinica, i pazienti sono stati posti in trattamento farmacologico con molecole che hanno dimostrato, in studi randomizzati controllati, di ridurre il rischio di frattura. Alla valutazione clinica, abbiamo misurato la forza degli arti inferiori, l'equilibrio e la capacità deambulatoria con test motori-funzionali, in particolare con SPPB (Short Physical Performance Battery). Tale scala attribuisce un punteggio in base al tempo impiegato per eseguire tre semplici prove: mantenere l'equilibrio a piedi uniti o in posizione di semitandem o tandem, portarsi in statica eretta partendo dalla posizione seduta a braccia conserte e tornare seduti, percorrere un tratto di 4 metri ad andatura libera. Nell'eseguire il calcolo del rischio di frattura, abbiamo osservato che, a parità di valore FRAX, i pazienti con disturbi dell'equilibrio e/o della deambulazione avevano una maggiore probabilità di caduta. Atteso che il più potente singolo fattore predittivo di frattura di femore è la caduta , è ipotizzabile che la valutazione del rischio di frattura con algoritmo FRAX risulti sottostimata nei pazienti che alla valutazione clinica risultino ad alto rischio di caduta. Pertanto riteniamo che il FRAX, così come attualmente disponibile, prenda in considerazione solo gli aspetti osteo-metabolici del rischio di frattura e non includa altre condizioni, di non secondaria importanza, come il rischio di caduta negli individui con disturbi dell'equilibrio e/o della deambulazione, disturbi sensoriali in particolare della vista, disturbi della sfera cognitiva. Auspichiamo l'inclusione nell'algoritmo FRAX di parametri che emergano dalla stima del rischio di caduta. Proponiamo in Tabella 1 il caso di due donne in cui la valutazione del rischio eseguita con FRAX risultava sovrapponibile ma i test per l'equilibrio, il cammino e la forza degli arti inferiori, che in sede di congresso saranno visualizzate con immagini video, dimostravano, per evidenza clinica e per i differenti punteggi ottenuti ai test, la diversa propensione alla caduta e la differente probabilità di frattura.

Tabella 1

	Donna A	Donna B
Età	76	76
Frattura femore	Si	Si
FRAX vert	25	25
FRAX fem	20	20
SPPB	4/12	10/12

Kanis JA et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. Osteoporos Int. 2008 Apr;19(4):385-97.
Guralnik JM, Ferrucci L et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. J Gerontol. 1994 Mar;49(2):M85-94.
Järvinen TL. Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. BMJ. 2008 Jan 19;336(7636):124-6.

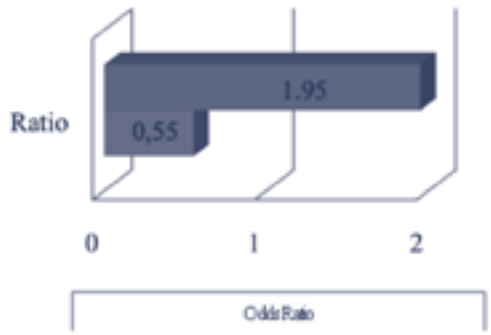
AFFIDABILITÀ DEL FRAX NELL'IDENTIFICARE SOGGETTI AD ALTO RISCHIO DI FRATTURA DA FRAGILITÀ: UNO STUDIO DI POPOLAZIONE SU 1300 DONNE DI ETÀ SUPERIORE AI 40 ANNI. PRIME ANALISI DAL REGISTRO OSTEOPOROSI IONICO SALENTINO (ROIS)

C. Neglia[1], A. Argentiero[1], G. Chitano[1], N. Agnello[1], G. Quarta[1], M. Benvenuto[1], V. Caiaffa[2], A. Distante[1], P. Piscitelli[1]
[1]Istituto Scientifico Biomedico Euro Mediterraneo (ISBEM), Mesagne, Italia; [2]Azienda Sanitaria Locale (ASL) Taranto, Taranto, Italia; 3 Università degli Studi di Firenze

Introduzione: Il presente studio aveva l'obiettivo di valutare la relazione tra UBPI (Ultrasound Bone Profile Index), parametro derivato dall'ultrasonografia alla falange e la probabilità di fratture a 10 anni derivante dall'algoritmo FRAX®, strumento sviluppato dall'IOF per valutare il rischio di frattura nei pazienti. [1,2].
Metodi: La nostra è stata un'indagine retrospettiva di dati provenienti da un campione di 1.300 donne inserite nel ROIS (Registro Osteoporosi Ionico-Salentino), di età compresa tra 40 e 90 anni (età media 61,9 ± 10,4). I pazienti sono stati reclutati consecutivamente presso i centri specializzati nella diagnosi dell'osteoporosi delle ASL salentine e per ciascuno sono stati raccolti i dati demografici, antropometrici, clinici riguardanti i fattori di rischio per l'osteoporosi. Per ogni soggetto è stata eseguita l'ultrasonografia delle falangi con il DBM 1200 (IGEA, Carpi, Italia). Le principali misure utilizzate per l'analisi sono state l'Ad – SoS, AD- SoS T-Score e l'UBPI. La probabilità in 10 anni di frattura del femore e di frattura osteoporotica maggiore (colonna vertebrale, avambraccio, femore o spalla) è stata calcolata utilizzando l'algoritmo FRAX senza tenere conto della BMD. E' stata effettuata un'analisi di correlazione calcolando i coefficienti di correlazione tra l'UBPI e la probabilità in 10 anni di frattura di femore e osteoporotiche maggiori. L'analisi di regressione logistica multipla è stata condotta per valutare l'Odds Ratio di frattura per incremento di 1 DS sia di UBPI che del dato FRAX di fratture maggior.
Risultati: Il campione era composto da 188 donne in premenopausa (14,5%) e 1.112 donne in postmenopausa (85,5%). La prevalenza di osteoporosi era del 19,2 %; l'osteopenia è stata diagnosticata nel 63,3 % delle pazienti e normalità nel 17,5 %. Erano 75 i soggetti che avevano subito una frattura nei tre anni precedenti l'esame ultrasonografico (5,8 %). Al 40% di tali fratturati è stata diagnosticata l'osteoporosi e al 52% l'osteopenia. Il coefficiente di correlazione lineare tra l'UBPI e la probabilità a 10 anni di fratture osteoporotiche maggiori e fratture di femore era rispettivamente -0.48 ($p<0,0001$) e -0,41($p<0,0001$). Con l'analisi di regressione logistica è stato calcolato l'Odds Ratio di frattura (probabilità appartenere al gruppo di fratturati nei tre anni precedenti l'esame) per ogni incremento di 1 DS dell'UBPI e di un punto di probabilità di fratture di osteoporotiche maggiori a 10 anni mediante il FRAX. L'OR era di 0.55 ($p<0,0001$) per l'UBPI e 1,95 ($p<0,0001$) per il valore espresso dal FRAX.
Conclusioni: I parametri fra loro indipendenti UBPI ultrasonografico e la probabilità a10 anni di fratture osteoporotiche maggiori ottenuta mediante l'algoritmo FRAX, hanno dimostrato una correlazione statisticamente significativa. Essendo il valore massimo di UBPI pari a 1, corrispondente a rischio nullo di fratture, la correlazione è risultata negativa. Come emerso dall'analisi di regressione logistica, l'UBPI e il dato FRAX si sono anche rivelati entrambi sensibili nel discriminare chi aveva avuto una frattura da fragilità. Con il presente studio possiamo concludere che l'ultrasonografia alle falangi e il FRAX sono due strumenti utili ai fini della prevenzione primaria delle fratture da fragilità e che l'UBPI derivante dall'esame alle falangi associato al dato derivante dall'algoritmo FRAX hanno valore predittivo nella diagnosi di alterazioni a carico del tessuto osseo.

Bibliografia:
1) Phalangeal Osteosonogrammetry Study: Age-Related changes, diagnostic sensitivity, and discrimination power. C.Wuster, C. Albanese, D. De Aloysio, F. Duboeuf, M. Gambacciani, S. Gonnelli, C.C. Gluer, D. Hans, J. Joly, J.Y. Reginster, F. De Terlizzi, R. Cadossi and the phalangeal osteosonogrammetry study group.
Journal of Bone And Mineral Research, 15(8): 1603-1614, 2000.
2) FRAX® and its applications to clinical practice. Kanis JA, Oden A, Johansson H, Borgström F, Ström O, McCloskey E. Bone, 44: 734-743, 2009.

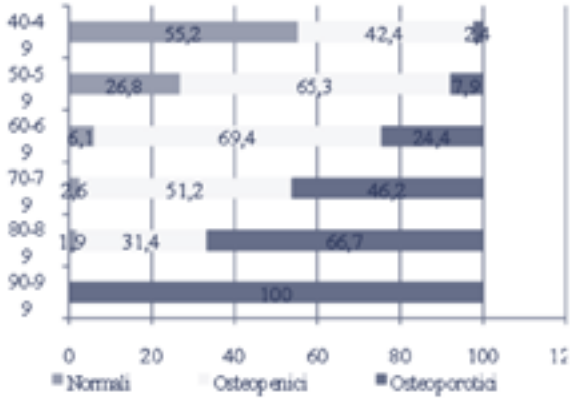
	Media ± DS
N	1.300
Età	61,9 ± 10,4
AD- SoS	1975,7 ± 86,3
BTT	1,3 ± 0,2
UBPI	0,5 ± 0,2
AD- SoS T-Score	-2,1 ± 1,2
AD- SoS Z-Score	-0,2 ± 1
Menopausa si, (%)	1.112 (85,5)
Patologie cardiovascolari	97 (7,5)
Ipertensione	572 (44)
Diabete	128 (9,8)
Malattie reumatiche	57 (4,4)
Precedenti fratture	261 (20)
Fratture nei tre anni precedenti	75 (5,7)



DIABETE ED OBESITÀ COME FATTORI DI RISCHIO INDIPENDENTE PER OSTEOPOROSI NELLE DONNE IN POST-MENOPAUSA: UNO STUDIO DI POPOLAZIONE SU 9000 PERSONE. PRIMI RISULTATI DEL PROGETTO P.R.O.F (PREVENZIONE OSTEOPOROSI E FRATTURE)

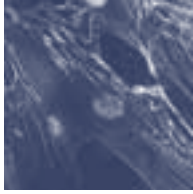
C. Neglia[1], G. Chitano[1], A. Argentiero[1], N. Agnello[1], G. Quarta[1], M. Benvenuto[1], V. Caiaffa[2], A. Distante[1], P. Piscitelli[1]
[1]Istituto Scientifico Biomedico Euro Mediterraneo (ISBEM), Mesagne, Italia; [2]Azienda Sanitaria Locale (ASL) Taranto, Taranto, Italia. 3Università degli Studi di Firenze

Introduzione: Dai dati sulla prevalenza dell'osteoporosi in Italia (studio epidemiologico ESOPO), nel nostro paese si contano quasi 5 milioni di soggetti osteoporotici, dei quali 1,5 milioni sono considerati "ad alto rischio" di frattura femorale. La Regione Puglia con una popolazione di circa 4 milioni di abitanti (4.020.707 dal censimento del 2001), ha un indice di vecchiaia regionale pari a 102,82 (media nazionale 135,87; media Italia meridionale: 100,46), con valori minimi riscontrati in provincia di Bari (93,43) e Foggia (96,87) e valori massimi registrati in provincia di Taranto (105,49), Brindisi (111,75) e Lecce (127 anziani ogni 100 giovanissimi). Se si considera che il 16% della popolazione pugliese ha superato la soglia dei 65 anni, risulta chiaro che un approccio preventivo nei confronti dell'osteoporosi è utile e auspicabile. In questa prospettiva, l'Istituto Scientifico Biomedico Euro Mediterraneo (ISBEM) ha avviato un progetto di prevenzione attiva denominato PROF (Prevenzione Osteoporosi e Fratture), in collaborazione con le ASL di Brindisi,Taranto e Lecce. I soggetti sottoposti a screening e le informazioni ad essi collegate sono state introdotte in un registro elettronico appositamente ideato, ROIS (Registro Osteoporosi Ionico Salentino).
Materiali e Metodi: Da Giugno 2009 a Dicembre 2011 sono stati analizzati circa 9000 soggetti e per ciascuno di essi sono stati riportati i dati anagrafici e antropometrici, stili di vita (fumo,alcol,attività fisica), assunzione di latte e latticini per valutare l'introito di calcio, fratture pregresse nel soggetto in esame e nei genitori; è stata inoltre valutata la presenza di patologie correlate ed eventuali terapie farmacologiche antifratturative o di altro tipo. Per valutare lo stato di demineralizzazione ossea è stata utilizzata l'ultrasonografia ossea quantitativa (QUS) alle falangi prossimali. I valori presi in considerazione sono stati l'AD- SoS T- Score e l'AD- SoS Z- Score. In questo studio si è voluto focalizzare l'attenzione sul gruppo di 2.756 donne in menopausa di cui erano a disposizione tutte le informazioni sopra riportate. E' stata eseguita un'analisi di regressione logistica per valutare l'Odds Ratio di osteoporosi (AD- SoS T-Score inferiore a -3.2 DS) nei soggetti obesi, diabetici e con patologie cardiovascolari o ipertensione, aggiustando per età, attività fisica e uso di farmaci osteopenizzanti.
Risultati: La prevalenza di osteoporosi nelle donne sopra i 40 anni, suddivise per decadi di età (figura 1) è risultata sottostimata rispetto ai dati provenienti dallo studio di popolazione ESOPO, mentre è risultata sovrastimata la quota dei soggetti osteopenici. Le donne in menopausa analizzate (età media 64 ± 9.5 anni e 28.7 ± BMI 5.3) sono risultate affette nel 47.7% da ipertensione, 10.7% da diabete, 18.9% da dislipidemie, 8.2% da patalogie cardiovascolari, 5.2% da malattie reumatoligiche. Dall'analisi di regressione logistica l'Odds Ratio di osteoporosi aggiustato per età, attività fisica e uso di farmaci osteopenizzanti è risultato statisticamente significativo per il diabete e per l'obesità.
Conclusioni: Diabete e obesità nelle donne in post-menopausa con le caratteristiche della popolazione di riferimento (età media 64 ± 9.5 anni e BMI 28.7 ± 5.3) aumentano il rischio di osteoporosi in maniera indipendente rispetto all'effetto dell'età, della sedentarietà e dei farmaci ad effetto osteopenizzante eventualmente utilizzati.



Variabili	OR aggiustato per età, attività fisica e uso di farmaci osteopenizzanti	95 % IC	p value
Diabete	1.39	1.05-1.83	0.021
Patologie cardiovascolari	0.93	0.68- 1.28	0.645
Ipertensione	0.95	0.78-1.15	0.596
Obesità	1.45	1.2 -1.78	0.000

Figura 1: Prevalenza di osteoporosi, osteopenia nelle donne analizzate



LA COMORBIDITÀ NEI PAZIENTI CON FRATTURE DA FRAGILITÀ: STUDIO SU UNA COORTE DI PAZIENTI IN REGIONE CAMPANIA

A. Moretti[1], F. Luciano[1], L. Nocerino[2], G. Italiano[3], V.M. Latte[4], F. Gimigliano[1], S. Gatto[5], G. Iolascon[1]
[1]Seconda Università di Napoli - Dipartimento di Ortopedia e Riabilitazione – Centro Ricerche Osteoporosi e Malattie dell'Osso (C.R.O.M.O).
[2]ASL Na1 Centro-P.S.I. Elena D'Aosta – U.O.C. Medicina Nucleare, Napoli.
[3]Ospedale Civile di Caserta – Reparto di Medicina Generale
[4]ASL Na 1 Centro – P.O. San Paolo – Ambulatorio di Diagnosi e Terapia Osteoporosi
[5]A.O.U. OO.RR. S.Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona – Struttura Complessa di Chirurgia dell'Apparato Locomotore, Salerno.

Introduzione: Le fratture da fragilità sono tra le principali cause di disabilità e morte [1,2] nella popolazione dei paesi occidentali. L'Italia è uno dei paesi con la più alta aspettativa di vita nel mondo e l'incremento della vita media si associa ad una maggiore fragilità negli anziani e ad una più alta prevalenza delle malattie cronico-degenerative, inclusa l'osteoporosi [3]. Lo scopo del nostro studio era di valutare le comorbidità in una popolazione con fratture da fragilità, afferente ad ambulatori specializzati nella gestione del paziente osteoporotico, in Regione Campania.
Materiali e metodi: Abbiamo condotto un'indagine conoscitiva sul territorio della Regione Campania per conto del Gruppo Interdisciplinare per lo Studio delle Malattie Osteoarticolari (GISMOA) coinvolgendo 11 centri specializzati per la cura dell'osteoporosi. Abbiamo chiesto a ciascun specialista di raccogliere dati su pazienti osteoporotici con età >50 anni. A ciascun paziente è stato somministrato un questionario che includeva: domande sulla propria storia clinica, la valutazione delle comorbidità mediante la Comorbidity Illness Rating Scale (CIRS), il numero ed il tipo delle fratture da fragilità.
Risultati: Delle 845 schede pervenuteci, ne abbiamo escluse 159 o perché i pazienti non rispondevano ai criteri di inclusione o perché i dati erano incompleti. Pertanto è stata eseguita un'analisi dei dati su 686 pazienti, di questi 665 (96.93%) erano donne con un'età media di 66,3 anni (min. 50 anni e max. 87 anni); 364 (53.1%) presentavano una storia di frattura da fragilità e 62 (9%) avevano più di una frattura. In particolare 189 (51.9%) pazienti riportavano una storia di frattura vertebrale, 32 (8.8%) di frattura di femore, 10 (2.7%) di frattura di bacino (branca ischio-pubica e/o ileo-pubica); 31 (8.5%) di frattura di omero, 99 (27.2%) di frattura di polso e 11 (3%) presentavano sia frattura vertebrale che quella di femore. Per tutti i pazienti è stata calcolata la media del valore dell'Indice di Comorbidità (C.I) e dell'Indice di Severità (S.I.). Nei pazienti con una frattura vertebrale questi indici erano rispettivamente di 1.04 (min 0, max 8) e di 1.19 (min. 1, max 2.46). La media del C.I. e del S.I. nei pazienti con fratture vertebrali multiple era rispettivamente di 1.78 (min. , max) e di 1.19 (min. , max).
La media del C.I. e del S.I. nei pazienti con una frattura di femore era rispettivamente di 1.73 (min. 0, max 5) e di 1.38 (min. 1, max 1.77); la media del valore di C.I. e del S.I. nei pazienti con entrambe la frattura di femore e le fratture vertebrali erano rispettivamente di 2.54 (min. 1, max 5) e di 1.61 (min. 1.15, max 2.15).

	Single Vertebral fracture	Multiple vertebral fractures	Hip fractures	Hip + multiple vertebral fractures
Mean C.I.	1.04 (min 0; max 8)	1.83 (min 0; max 7)	1.73 (min 0; max 5)	2.54 (min 1; max 5)
Mean S.I.	1.19 (min 1; max 2.46)	1.43 (min 1; max 2.54)	1.38 (min 1; max 1.77)	1.61 (min 1.15; max 2.15)

C.I.: Comorbidity Index
S.I.: Severity Index
Discussione: Nella coorte in esame, la frequenza dei pazienti con fratture multiple da fragilità è del 9%. Il numero delle comorbidità risulta essere più consistente nei pazienti con frattura di femore associata a fratture vertebrali multiple, mentre i dati relativi al numero delle comorbidità nei gruppi di pazienti con fratture vertebrali multiple o frattura di femore risultano essere sovrapponibili. Dall'osservazione della distribuzione della gravità delle comorbidità nel campione con frattura di femore associata a fratture vertebrali multiple rispetto al campione con la sola frattura di femore, si nota come essa abbia un peso maggiore nei soggetti che presentano entrambi gli eventi fratturativi. Dall'elaborazione dei dati emerge una gravità delle comorbidità inferiore sia per i pz con singola frattura vertebrale che per quelli con fratture vertebrali multiple. La distribuzione della gravità delle comorbidità nel campione con fratture vertebrali multiple risulta essere sovrapponibile a quella del campione dei pazienti con frattura di femore.

Conclusioni: I nostri risultati confermano che la comorbidità è la maggiore problematica nei pazienti con una storia di osteoporosi severa, caratterizzata quindi dalla presenza di fratture vertebrali multiple e/o di femore. La frattura di femore di per sé, rappresenta un elemento condizionante lo stato clinico globale del paziente in termini di rischio di mortalità e di disabilità grave, poiché si accompagna, come conseguenza o come causa, ad una rilevante comorbidità. Riteniamo che un'accurata gestione delle comorbidità dovrebbe essere sempre presa in considerazione nel trattamento globale del paziente con frattura da fragilità.

Bibliografia

1. The New England Journal of Medicine, Screening for Osteoporosis. Lawrence G. Raisz, M.D.. N.Engl J Med 2005; 353: 164-71.
2. Department of Health and Human Services. Bone Health and Osteoporosis: a report of the the Surgeon General. Rockville, Md.: Office of the Surgeon General, 2004.
3. National Institute for Statistics. Italian Statistics 2005. Rome: National Institute for Statistics; 2005.

VALUTAZIONE DI RANK, RANKL, OPG NEL SANGUE PERIFERICO DI PAZIENTI CON TUMORI SOLIDI E METASTASI OSSEE IN TRATTAMENTO CON ACIDO ZOLEDRONICO

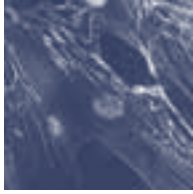
L. Mercatali, M. Ricci, E. Scarpi, F. Fabbri, C. Liverani, P. Serra, R. Ricci, S. Nicoletti, M. Zanoni, N. Riva, S. Calpona, W. Zoli, D. Amadori, T. Ibrahim
Cetro di Osteoncologia e Tumori Rari, IRCCS Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.), Meldola, Italy

Circa il 20-25% dei pazienti con malattia neoplastica metastatizza alle ossa, e come, conseguenza, si ha un disequilibrio dell'omeostasi ossea con perdita dell'integrità del tessuto osseo, su cui i bisfosfonati giocano un ruolo chiave. Questo è uno studio prospettico volto a valutare i livelli di RANK, RANKL, OPG e NTX nel sangue periferico di 49 pazienti con tumore avanzato della mammella, della prostata e del polmone trattati con l'acido zoledronico (ZA) con la schedula standard di 4mg ogni 28 giorni. I pazienti sono stati monitorati per circa 12 mesi. RANK, RANKL e OPG sono stati valutati tramite PCR quantitativa, mentre l'NTX è stato valutato tramite un test immunoenzimatico.
L'obiettivo primario è stato quello di valutare il ruolo predittivo di risposta alla ZA dei marcatori circolanti. Un obiettivo secondario, invece, è la comparazione dei marcatori del turn over osseo, rispetto all'NTX, che è il marcatore più utilizzato nei pazienti con metastasi ossea, da dati di letteratura.
E' stato osservato che la mediana dei livelli di RANKL, a 12 mesi, è diminuita del 22% rispetto al basale e quella dei livelli di OPG, invece, è aumentata di circa il 96%, con un rapporto di riduzione nel rapporto di RANKL /OPG del 56%. I livelli sierici di NTX mediani a 4 ed a 8 mesi, invece, hanno mostrato una riduzione rispettivamente del 35% e del 39% rispetto al basale ($p < 0{,}001$).
Per valutare il ruolo predittivo della risposta a ZA, abbiamo calcolato le curve ROC e i risultati più accurati sono stati osservati per RANKL, con una AUC di 0,74 (IC 95% 0,54-0,93). Inoltre, considerando come un cut off di una variazione di marcatori di almeno il 25%, il valore predittivo positivo (PPV) per RANK era 88,4%, e quelli di altri marcatori innovativi variava tra 78-81%.
Conclusioni: La diminuzione maggiore dei livelli del rapporto RANK-L/OPG è stata osservata dopo 12 infusioni di ZA. Lo studio ha mostrato che RANKL può avere un ruolo nella predizione della risposta obiettiva a ZA.

TRATTAMENTO RIABILITATIVO INTENSIVO E VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI FRATTURE DA FRAGILITÀ NELLA MALATTIA DI PARKINSON

M.C. Caffetti
Ospedale Civile di Voghera (PV) - Azienda Ospedaliera di Pavia

Introduzione: La malattia di Parkinson (MP) è un disordine neurodegenerativo con andamento progressivo ed invalidante ed è caratterizzata da diversi sintomi,che coinvolgono soprattutto la sfera del movimento,come tremori, acinesia e bradicinesia, rigidità,instabilità posturale,disturbi della marcia,dai quali consegue un invalidità progressiva e un elevato rischio cadute. Inoltre sempre più numerosi studi evidenziano che nella MP è presente una riduzione di densità minerale ossea (BMD) più frequente nei malati parkinsoniani rispetto ai sani.Elevato rischio di cadute e bassa BMD, espongono i malati parkinsoniani a rischio di fratture. L'esercizio fisico è un importante fattore adiuvante nel trattamento della MP, in particolare per migliorare il deficit di equilibrio e la conseguente instabilità posturale con riduzione del rischio di cadute e possibile frattura. Lo scopo di questo lavoro è quello di valutare la presenza di osteoporosi/osteopenia in pazienti con MP e l'efficacia di trattamento riabilitativo per ridurre il rischio di cadute.Inoltre i dati preliminari hanno permesso di disegnare uno studio con un campione più numeroso di pazienti.
Materiali e metodi: Sono stati arruolati 10 pazienti con malattia di Parkinson (7M, 3F), di età media 64.8± 6.9, con durata di malattia compresa tra 3 e 9 anni,ricoverati in riabilitazione specialistica e sottoposti a ciclo di 8 settimane di trattamento riabilitativo standardizzato della durata di 1 ora al giorno.Erano esclusi pazienti con osteoporosi secondaria e con comorbidità significative.I pazienti sono stati valutati con un gruppo di scale volte in particolare ad indagare la componente motoria, soprattutto l'equilibrio, e la qualità di vita.Inoltre è stata misurata la massa ossea in tutti i pazienti mediante valutazione densitometrica con metodica DEXA sul tratto lombare L2-L4, prima dell'inizio del programma riabilitativo, ed esami ematochimici per valutare il metabolismo fosfo-calcico e la diagnosi differenziale.
Risultati: I dati evidenziano un miglioramento in tutte le scale utilizzate e la riduzione di BMD in 9 pazienti.
Conclusioni Premesso che il campione era esiguo,i dati confermano quelli presenti in letteratura per quanto riguarda la presenza di osteopenia nella MP.Inoltre si conferma l'efficacia del trattamento riabilitativo intensivo, in particolare per quanto riguarda le performances motorie e l'equilibrio.In conclusione, appare utile e ormai consolidato anche in letteratura un approccio globale al paziente con MP, non dimenticando gli aspetti che riguardano la qualità dell'osso, le possibili fratture e l'ipomobilità che ne consegue che aggrava il quadro motorio-funzionale ipocinetico ed espone il soggetto a complicanze infettive soprattutto polmonari gravi.Sono necessari studi con campioni più numerosi.



ANALISI DEL METABOLISMO OSSEO IN BAMBINI NATI DA MADRI CON MALATTIE AUTOIMMUNI TRATTATE DURANTE LA GRAVIDANZA CON EPARINA A BASSO PESO MOLECOLARE E/O PREDNISONE

I. Pagnini[1], G. Simonini[1], L. Cavalli[2], G. la Marca[1], S. Sollai[1], A. Iuliano[3], M. L. Brandi[2], F. Bellisai[3], M. Galeazzi[3], L. Cantarini[3], R. Cimaz[1]

[1]Servizio di Reumatologia Pediatrica, AOU Meyer, Firenze
[2]Malattie del Metabolismo Osseo, AOU di Careggi, Firenze
[3]Reumatologia, Università di Siena

Obiettivi. Valutazione del metabolismo osseo ed osteosonografia delle falangi (OSF), in bambini nati da madri con malattie autoimmuni e trattate durante la gravidanza con farmaci potenzialmente osteopenizzanti.
Pazienti e metodi. Abbiamo arruolato 40 bambini nati da 30 madri con malattie autoimmuni trattate durante la gravidanza con eparina a basso peso molecolare (LMVH) e/o prednisone. In tutti i pazienti abbiamo valutato la storia clinica e l'esame obiettivo (incluso BMI), ed effettuato esami ematochimici, inclusi gli indici di neoformazione e riassorbimento osseo (fosfatasi alcalina ossea, osteocalcina, telopeptide ICTP), i livelli sierici di vitamina D, e OSF. Le caratteristiche demografiche, cliniche e di laboratorio sono state inserite in un database dedicato e i risultati sono stati statisticamente analizzati. In alcuni bambini nati da madri trattate con LMWH, abbiamo recuperate lo spot di sangue prelevato entro le 48 h di vita per lo screening neonatale e abbiamo ricercato tracce di eparina con la spettrometria tandem mass.
Risultati. 26 femmine e 14 maschi (età media 5a10m, range 9m-11a), nati da 30 madri con LES (n=15), PAPS (n=3), Sindrome di Sjögren (n=2), UCTD (n=5), MCTD (n=2), sclerosi sistemica, granulomatosi di Wegener, AR (n= 1 ognuno), sono stati studiati. Le madri sono state trattate per tutta la gravidanza con somministrazioni giornaliere di LMWH (n=10), prednisone (n=15), o entrambi (n=15). All'anamnesi fisiologica emerge sofferenza fetale in 4 casi, prematurità in 14. Il peso medio alla nascita era 2935 g, range 520-3790. Complicanze neonatali (distress respiratorio, ittero o ipocalcemia) erano presenti in 7 casi. Dodici bambini sono stati allattati al seno, e la maggior parte (37/40) ha assunto integrazione con vitamina D. L'accrescimento staturo-ponderale era nella norma in tutti i casi. L'esame osteoarticolare era nella norma (in 10 bambini iperlassità legamentosa benigna), così come gli esami di laboratorio. Nonostante la supplementazione, i livelli sierici di vitamina D erano ridotti (< 30 ng/ml) in 25 bambini. OSF era bassa (< 3 centile, corretta per età e sesso) in 10 pazienti. All'analisi univariata, valori ridotti di osteosonografia (≤ 3 centile) mostravano una correlazione significativa con l'età alla visita (rs: 0.41, $p<0.006$) e i livelli di osteocalcina (rs: -0.32, $p<0.04$). Nessun'altra correlazione significativa è stata individuata con le altre variabili analizzate, compresa l'esposizione a LMWH o steroidi. In un'analisi di regressione multivariata, l'età alla visita era l'unico predittore di valori bassi all'osteosonografia (R= 0.44, R2: 0.18, $p<0.004$). Inoltre, minore l'età alla visita e più bassi sono risultati i valori di osteosonografia, rispetto ai bambini con valori normali (mediana, range: 27 m, 9-129 vs 79, 11-135, $p<0.006$). I livelli serici di osteocalcina in bambini con OSF bassa risultavano maggiori rispetto ai bambini con valori normali (media ± ESM: 78.2 ng/ml ± 2.9 vs 68.2 ng/ml ± 2.8, $p<0.04$). La spettroscopia tandem mass non ha rivelato tracce di eparina nel sangue neonatale.
Conclusioni. Bambini nati da madri con malattie autoimmuni sono a rischio di sviluppare osteopenia, tuttavia questi effetti sembrano ridursi con la crescita. La somministrazione di LMWH e di prednisone sembra essere sicura e non influenzare lo stato di salute dello scheletro.

EFFETTI DEL TOCILIZUMAB SULLA DENSITÀ E SUL METABOLISMO DELL'OSSO IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN FASE ATTIVA

I. Bertoldi, B. Frediani, S. Pierguidi, V. Picerno, A. Adinolfi, G. Filippou, M. Galeazzi
Centro per la Diagnosi delle Malattie OsteoArticolari
Istituto di Reumatologia, Università degli Studi di Siena

Scopo del lavoro: è quello di valutare le variazioni della BMD e dei marcatori del metabolismo osseo in pazienti affetti da Artrite Reumatoide in fase attiva in trattamento con Tocilizumab.
Materiali e metodi: Sono stati reclutati nello studio pazienti afferenti al DH della U.O. di Reumatologia da novembre 2010 a novembre 2011. Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri ACR per Artrite Reumatoide. I pazienti sono stati sottoposti a terapia infusionale con tocilizumab 8 mg/Kg 1 volta al mese e hanno eseguito una densitometria ossea al basale (t0) e dopo 1 anno di terapia (t2). I pazienti hanno inoltre eseguito prelievi ematochimici per valutare VES, PCR, IL6, crosslaps, OPG, RANKL, DKK1 al t0, al t1 (6 mesi)e al t2. In totale 18 pazienti sono stati inclusi nella corte, ma di questi 6 hanno interrotto la terapia nel primo anno di trattamento, 3 per inefficacia e 3 per complicanze infettive. I dati di 12 pazienti sono stati utilizzati nell'analisi. Sono state valutate le seguenti variabili: sesso, età, durata di malattia, uso precedente o contemporaneo di DMARDs e cortisone. Una paziente era osteoporotica, 9 osteopenici e 2 presentavano una mineralizzazione ossea nella norma. Tutti i pazienti avevano fallito almeno un anti TNF alfa. Al momento dell'arruolamento 2 pazienti erano in terapia con methotrexate e 1 con leflunomide. Sono stati esclusi dal nostro studio pazienti con malattie osteometaboliche dell'osso e in terapia con farmaci antiosteoporotici.
Risultati: al t1 si è rilevato un aumento significativo della densità minerale ossea in corrispondenza di L1-L4 (p=0.02). Un aumento, sebbene non significativo è stato evidenziato anche per la BMD a livello del femore intero, La VES e la PCR diminuivano dal t0 e t2 rispettivamente del 95.1% e del 72.6%. Nessuna variazione statisticamente significativa è stata riscontrata nei tre istanti temporali per IL6, serum crosslaps, OPG, DKK1, RANKL. E' stato invece riscontrato un trend decrescente a carico del Serum Cross Laps, dell'IL6 e del DKK1. Correlando poi la BMD con i marcatori si osserva una correlazione negativa, statisticamente significativa, fra la BMD del rachide lombare e IL6 (-0.70, p=0.04) e fra la BMD del rachide lombare e Serum Cross Laps (-0.59, p=0.05). Viceversa una correlazione positiva, ma non significativa, è stata rilevata fra Femore intero e collo con osteoprotegerina (0.45). Al diminuire di VES e PCR, la densità minerale ossea, il rapporto Osteoprotegerina/RANKL aumentavano e il DKK1, SRANKL diminuivano.
Conclusioni: il nostro lavoro dimostra come la terapia con tocilizumab migliorando il quadro infiammatorio ha un effetto protettivo sull'osso determinando una diminuzione dei processi di riassorbimento osseo RANK-RANKL mediata e favorendo la neoformazione (considerando il venir meno dell'attività del DKK1 sul sistema Wnt-beta catenina). La non significatività di tali dati potrebbe essere dovuta alla scarsità numerica del campione; ulteriori studi, di maggiori dimensioni, sono necessari per confermare queste conclusioni preliminari.

Bibliografia:
- Karsdal MA, Schett G, Emery P et al. IL-6 Receptor Inhibition Positively Modulates Bone Balance in Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy: Biochemical Marker Analysis of Bone Metabolism in the Tocilizumab RADIATE Study (NCT00106522). Semin Arthritis Rheum. 2012.
- Kato A, Matsuo S, Takai H et al. Early effects of tocilizumab on bone and bone marrow lesions in a collagen-induced arthritis monkey model. Exp Mol Pathol. 2008.

VALUTAZIONE CLINICO-METABOLICA IN UNA POPOLAZIONE DI SOGGETTI DA TRATTARE MEDIANTE PROTESI DI RIVESTIMENTO SCAPOLO-OMERALE NELL'ARTROSI CONCENTRICA

P. Bungaro[1], R. Cosso[1], A. Falchetti[2]
[1]Casa di Cura Villa Erbosa, Bologna; [2]Istituto Leonardo da Vinci, Firenze

La protesi di rivestimento ("resurfacing") rappresenta una tecnica innovativa indicata nei pazienti relativamente giovani e nelle artropatie concentriche della scapolo-omerale meno severe. Ideata agli inizi degli anni 80, ha visto solo nell'ultimo decennio un crescente interesse anche per l'incremento considerevole di modelli protesici di rivestimento che le varie aziende affiancano alle protesi convenzionali. In presenza di tuberosità omerale e cuffia dei muscoli rotatori intatte e in pazienti possibilmente con osso strutturalmente integro, si può ragionevolmente pensare che ricorrere a una protesi con stelo non sia sempre indispensabile. I principali vantaggi delle protesi di rivestimento sono: fissazione non cementata, preservazione del "bone stock", non necessità di uso di strumentari per calcolare inclinazione e versione. Nata come protesi parziale, è oggi possibile protesizzare anche la glena tendenzialmente in linea con la letteratura più recente che testimonia risultati mediamente migliori e più prevedibili che con le protesi totali.
Scopo del nostro lavoro è presentare i risultati preliminari della protesi di rivestimento (EPOCA), che consente di protesizzare anche la glena, con un modello non cementato peculiarmente poco invasivo. Poiché, come sopra specificato, un osso strutturalmente "integro" rappresenta un criterio selettivo dei pazienti da protesizzare mediante questo approccio, abbiamo preventivamente studiato ciascun soggetto mediante valutazione clinico-metabolica che prevedeva un'analisi densitometrica DXA (lombare e femorale) e lo studio del turnover osseo, incluso lo stato di vitaminizzazione D. Un'adeguata supplementazione di calcio e vitamina D (1 g/die di calcio carbonato e 800 UI/die di colecalciferolo) è stata prescritta a tutti quei soggetti che ne necessitavano.
Abbiamo rivisto i casi trattati c/o la IV Unità di Ortopedia di Villa Erbosa nel periodo 2009-2011: 16 pazienti, 10 femmine e 6 maschi, di età media 62 aa. (range 52-80). In 10 casi si trattava di artrosi concentrica (primaria in 7 e secondaria in 3), in 3 casi di necrosi idiopatica e in 3 casi di artrite reumatoide. In 7 casi, non risultati osteoporotici attraverso lo screening clinico-metabolico, abbiamo eseguito protesi di rivestimento parziale e in 9 casi, soggetti osteoporotici, protesi totale. I risultati che indichiamo come preliminari, vista la brevità del follow-up, sono stati valutati sulla base del quadro clinico-funzionale, secondo il Costant Score pre- e postoperatorio e in base al quadro radiografico pre- e post-operatorio.
I risultati ottenuti sono stati complessivamente buoni, a fronte di una sufficiente integrità ossea che suggeriamo sia preventivamente valutata per un'accurata selezione del paziente che potrà ricevere la protesi di rivestimento EPOCA. Tuttavia, alcune complicanze sono state registrate: una paresi transitoria di plesso brachiale risoltasi spontaneamente nel corso di 3 mesi e un alterato posizionamento di componente omerale con "overstuff" sintomatico in protesi parziale. In conclusione riteniamo la protesi di rivestimento EPOCA un'interessante evoluzione del resurfacing con possibilità di eseguire impianto totale completamente non cementato, poco invasivo anche sul versante glenoideo, in pazienti adeguatamente selezionati anche dal punto di vista clinico-metabolico osseo.

PROTESI D'ANCA NEI FALLIMENTI DELLE OSTEOSINTESI DELLE FRATTURE DI FEMORE PROSSIMALE

C. Ratti, M. Marano, E. Paiusco, L. Murena, P. Cherubino
Dipartimento di scienze ricostruttive e tecnologie avanzate, Università degli Studi dell'Insubria VARESE Prof. P. Cherubino.

Le fratture del femore prossimale negli ultimi anni sono in costante aumento a causa dell'invecchiamento progressivo della popolazione mondiale. Quasi il 90% di queste fratture, infatti, colpisce soggetti con più di 65 anni e il 75% dei pazienti sono donne. Le fratture del femore prossimale posso essere classificate in mediali e in laterali. Il trattamento di queste fratture nella maggioranza dei casi è chirurgico: in alcune circostanze è indicata la riduzione e l'osteosintesi, in altre la sostituzione protesica con una protesi parziale o totale. La scelta di trattare chirurgicamente la frattura del femore con un'osteosintesi e non con una protesi primaria è legata a vari fattori, in particolare alla sede della frattura e al tipo di frattura, all'età del paziente,alla qualità dell'osso e alle comorbilità. In alcuni pazienti la riduzione e l'osteosintesi va incontro a fallimento ed è pertanto necessario un intervento di salvataggio con l'impianto di una protesi. Nelle fratture mediali le cause di fallimento sono solitamente l'errata indicazione alla sintesi, una sintesi instabile, una sintesi ritardata o errori tecnici durante l'intervento chirurgico. Tali condizioni determinano un'insufficiente vascolarizzazione del collo femorale che può determinare una necrosi asettica della testa del femore o una pseudoartrosi. Le cause di fallimento delle sintesi nelle fratture laterali possono essere: una riduzione non corretta , una sintesi instabile, una scelta non adeguata del tipo di impianto. Ciò può provocare una migrazione dei mezzi di sintesi, una scomposizione secondaria della frattura o una pseudoartrosi. Un fattore individuale molto importante da tenere in considerazione nel fallimento delle sintesi nelle fratture di femore è l'osteoporosi, che può essere la causa principale di fallimento. L'intervento chirurgico di salvataggio e l'impianto di una protesi dopo una sintesi prevedono una maggiore difficoltà rispetto all'impianto di una protesi primaria. In particolare la presenza dei vecchi mezzi di sintesi, la perdita di tessuto osseo, la deformità dell'osso, gli esiti fibrosi cicatriziali, la presenza di pregresse cicatrici chirurgiche rappresentano le problematiche più frequenti da affrontare durante l'intervento. E' fondamentale pertanto la scelta dell'impianto protesico più adeguato e della tecnica chirurgica più appropriata per ridurre al minimo le complicanze post-operatorie. Infatti pur essendo sovrapponibili i risultati a breve termine riguardanti il recupero dell'articolarità ed il dolore riferito dal paziente tra l'impianto di una protesi primaria e quello di una protesi su un fallimento di sintesi, i risultati a lungo termine mostrano un aumento delle infezioni e degli episodi di lussazione. Inoltre è stata riportata un'aumentata mortalità nei cinque anno successivi all'intervento chirurgico in questa classe di pazienti. L'impianto di una protesi d'anca su un fallimento di sintesi in una frattura di collo femore rimane, comunque, l'unico intervento di salvataggio in grado di dare ottimi risultati sia dal punto di vista funzionale che meccanico anche se gravato da un rischio più elevato di complicanze rispetto a un impianto primario e da una maggiore difficoltà della tecnica chirurgica.

PSEUDOARTROSI ATROFICA DI FRATTURA PERIPROTESICA DI FEMORE TRATTATA CON SUCCESSO CON TERIPARATIDE: CASE REPORT

V. Bottai, S. Giannotti, G. De Paola, G. Dell'Osso, E. Pini, G. Guido
Ortopedia e Traumatologia II Università Di Pisa

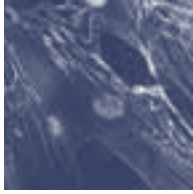
Il teriparatide è un peptide ricombinante contenente i primi 34 aminoacidi dell'ormone paratiroideo umano. E' stato approvato per il trattamento post-menopausale delle donne con osteoporosi con alto rischio di fratture da fragilità. E' stato inoltre dimostrato che il teriparatide accelera la guarigione delle fratture aumentando le caratteristiche biomeccaniche del callo osseo, l'ossificazione endocondrale ed il rimodellamento osseo in modelli animali. Questi effetti sono stati osservati anche nell'uomo come emerge da alcuni case report. I difetti di consolidazione influenzano negativamente la qualità di vita dei pazienti con il risultato di un aumento dei costi per la sanità, per esempio un secondo intervento chirurgico richiesto per stabilizzare la frattura e stimolare la biologia ossea. Le future biotecnologie che accelerano la guarigione delle fratture potrebbero essere strumenti utili. Gli Autori presentano un caso clinico di ritardo di consolidazione di una frattura periprotesica femorale in paziente osteoporotica trattata con successo con teriparatide. La Paziente era stata sottoposta ad intervento chirurgico di riduzione e sintesi con placca femorale laterale di frattura periprotesica di femore in soggetto con protesi di ginocchio.
I controllo radiografici a 5 e 7 mesi non mostravano segni di guarigione ossea. Dopo 2 mesi di trattamento con teriparatide, era possibile apprezzare la presenza di ponti ossei ed una diminuzione del gap osseo fra i frammenti di frattura nonché un differente aspetto dell'osso neoformato. Dopo 3 mesi di trattamento la guarigione era completa.
Il nostro case report sembra confermare il possibile effetto del teriparatide come induttore osseo attraverso una più rapida guarigione della frattura. Potenzialmente il teriparatide potrebbe avere un ruolo importante nel trattamento di alcune forme di ritardo di consolidazione e pseudoartrosi. Inoltre si potrebbe ipotizzare la possibilità di trattamento medico con teriparatide sia come strada preventiva sia come supporto alla sintesi delle frattura ad alto rischio di pseudoartrosi e alle fratture complesse in osso osteoporotico.

BIBLIOGRAFIA
1. Cipriano CA, Issack PS, Shindle L et al. (2009): Recent advances toward the clinical application of PTH (1-34) in fracture healing. HSS J, 5(2), 149-53.
2. Otero- Alvaro A, Moreno E. (2010): Atrophic humeral shaft nonunion treated with teriparatide (rh PTH 1-34): a case report. J Shoulder Elbow Surg., 19 (7), e22-8
3. Guido G, Giannotti S, Bottai V, Ghilardi M, Bianchi MG, Ceglia MJ. Clin Cases Miner Bone Metab. 2011 May;8(2):35-7.

PRETERMINE E DI RAZZA NERA: UN CASO CLINICO DI GRAVE DEFICIENZA DI VITAMINA D

T. Slabadzianiuk, P. Scalini, S. Catarzi, F. Ricci, I. Pela
AOU Meyer

Introduzione: Negli ultimi anni si è assistito alla recrudescenza del rachitismo clinico ed è stato dimostrato, dosando i livelli di 25 idrossivitamina D (25OHD), che essa è deficiente o insufficiente in gran parte della popolazione infantile e adulta. Dal momento che la melanina è un efficiente schermo per i raggi UVB, le persone di razza nera sono a maggior rischio di sviluppare una carenza di vitamina D, soprattutto quando risiedano in aree geografiche al di sopra del 40° parallelo. In ambito pediatrico, uno stato di deficienza di vitamina D nella gestante si riflette nel metabolismo fosfocalcico del feto e nel neonato. Descriviamo il caso di un neonato pretermine, nato da madre nigeriana, nel quale la deficienza vitaminica, dovuta a varie cause, si è manifestata con crisi ipocalcemiche e grave iperparatiroidismo.
Caso clinico: Riportiamo il caso di un bambino di razza nera, nato alla 31^ settimana di gestazione, con peso alla nascita 1.370 Kg, che viene ricoverato d'urgenza per insufficienza respiratoria. La madre affetta da patologia psichiatrica lo abbandonava dopo la nascita. Nelle prime ore dopo il ricovero il piccolo presentava una crisi convulsiva tonicoclonica generalizzata. Gli esami ematici all'ingresso in reparto hanno evidenziato acidosi metabolica e respiratoria (EGA: pH 7,25; pCO2 50 mmHg; pO2 42 mmHg; BE –5,1); glicemia 71 mg/dL; iperaminociduria, e lieve iperfosfaturia, probabilmente dovute a danno del tubulo prossimale. La calcemia era di 1,71 mmol/L, notevolmente al di sotto dei limiti della norma (v.n. 2,2 – 2,6 mmol/L), e potrebbe aver contribuito alla patogenesi della crisi convulsiva. Le infusioni di calcio gluconato correggevano solo temporaneamente l'ipocalcemia e i livelli plasmatici di calcio tendevano a ridursi rapidamente dopo l'infusione stessa. Tale condizione si prolungava per alcune settimane. La persistenza dell'ipocalcemia oltre il tempo normalmente necessario perché il "fisiologico" dismetabolismo del calcio del neonato pretermine fosse superato, ha indotto alla verifica degli altri parametri indicativi del metabolismo del calcio. Il dosaggio plasmatico del PTH ha evidenziato un valore molto elevato di 994 pg/ml (v.n 12-72 pg/ml), con rapporto tra calcio urinario e creatinina urinaria non determinabile, permettendo di escludere l'ipotesi di una perdita urinaria di calcio. È stata quindi iniziata terapia con 25OHD a dosaggio "profilattico" di 400UI/die. Al controllo dopo 2 settimane si rilevava tuttavia un ulteriore incremento del livello del PTH, che raggiungeva il valore di 1112 pg/dl. Le concentrazioni plasmatiche dei metaboliti della vitamina D erano di 150 mg/dl per la 1,25(OH)2D e di 20 ng/dl 25OHD. In relazione a ciò, è stata aumentata la dose di Vitamina D, passando dal dosaggio "profilattico" a quello "terapeutico" di 3000 UI/die. A distanza di 2 settimane i valori del PTH si sono abbattuti fino a 195 pg/ml e la calcemia si è normalizzata (2,5 mmol/L). Nonostante il mantenimento della terapia con 3000 UI/die di vitamina D, il livello del PTH persisteva oltre il limite superiore per altri 3 mesi.
Discussione: La 25OHD attraversa al barriera placentare e il livello nel feto è correlato con quello della gestante e anche con la durata della gravidanza. Il rachitismo presente nel paziente descritto riconosce varie cause. Per quanto riguarda la madre, il colore scuro della pelle e la precarietà della sua condizione socio-economica costituiscono importanti cause di deficienza di vitamina D, che è possibile arguire anche se non dimostrare a posteriori. Per quanto riguarda il neonato, la sua prematurità costituisce un ulteriore fattore di aggravamento dell'ipocalcemia che si è prolungata nel tempo in seguito alla supplementazione con una dose di vitamina D "profilattica" e quindi insufficiente per la terapia. E' da notare tuttavia che il livello di 25OHD rilevato dopo 10 giorni di dose profilattica era nel range della insufficienza, e il livello di 1,25(OH)2D era addirittura molto elevato per l'azione del PTH. La descrizione del caso presenta due importanti carenze: la prima è la mancanza di dati sulla concentrazione di vitamina D nella madre e la seconda è il lungo intervallo di tempo trascorso tra la manifestazione dell'ipocalcemia e il primo dosaggio del PTH. Nonostante ciò l'interpretazione degli eventi clinici appare indiscutibile in base ai dati oggettivi e i riferimenti alla letteratura. Il caso, proprio per tali carenze, deve rappresentare uno stimolo per i neonatologi ad effettuare il dosaggio della 25(OH)D e a studiare nel modo più completo i parametri del metabolismo fosfocalcico in tutti i neonati che presentino ipocalcemia e nelle loro madri. Questo allo scopo di raggiungere una più esatta diagnosi e di instaurare la terapia più adeguata.



OSTEOPOROSI SEVERA, TRAPIANTO EPATICO, QUALITÀ DI VITA E TERIPARATIDE

G. Italiano[1], F. Conti [2], M.L. Brandi[3]
[1]UOS Malattie del Metabolismo Osseo e Reumatologia A.O. "San Sebastiano" Caserta;
[2]Azienda Ospedaliera Sant'Andrea - Università "La Sapienza" Roma
[3]Università degli Studi di Firenze

La sopravvivenza media dei pazienti trapiantati epatici è del 85% nel 1° anno e del 75% nel 5° anno rispettivamente. Il trapianto stesso determina un miglioramento della qualità della vita in maniera significativa nei primi cinque anni, poco si conosce del periodo successivo e quali siano i determinanti che la influenzano. In alcuni pazienti la lunga durata di malattia epatica prima del trapianto e la terapia immunosoppressiva conseguente determina la presenza osteoporosi (18-35%) spesso è complicata da una o più fratture vertebrali. L'incidenza delle fratture vertebrali dopo il trapianto è variabile ed elevata (10-45%). La presenza di frattura vertebrale genera dolore cronico generalizzato e rachideo che condiziona sia la performance fisica con marcata riduzione della capacità funzionale, sia mentale determinando una riduzione globale della (Qualità della Vita QoL). Diverse opzioni terapeutiche abbiamo oggi per l'osteoporosi post menopausale; scarne le citazioni circa il trattamento dell'osteoporosi post trapianto epatico, con obiettivo primario l'incremento della BMD. Bisfosfonati orali o endovena unitamente a supplementazione di calcio e Vit.D restano il primo approccio terapeutico.
Abbiamo valutato il miglioramento del dolore e della funzione fisica in cinque pazienti epatotrapiantati affetti da osteoporosi severa complicata da fratture vertebrali, utilizzando la terapia con teriparatide.
Materiali e metodi: Da una popolazione di 69 pazienti sottoposti a trapianto di fegato (mediana 6±2,3 anni dal trapianto) e valutati per diagnosi di osteopenia/osteoporosi presso l'U.O.S. di malattie del metabolismo osseo nel periodo 2008-2010 abbiamo identificato 5 pazienti (4 maschi 1 donna) con osteoporosi severa (T-score < 3,5, tre o più fratture vertebrali) ed arruolati al trattamento con teriparatide. Nei 5 soggetti sono stati valutati la VAS dolore paziente ed il Back Pain Function Score (BPFS) al tempo 0, 12,18 mesi.
Risultati: Tutti i pazienti hanno completato il trattamento con diciotto mesi di Teriparatide 20 mcg die sc. senza reazioni avverse e/o interruzioni per intolleranza o ipercalcemia. Il dolore, misurato con la scala Visual Analogic Scale (VAS), si è significativamente ridotto in un paziente, mentre in quattro era del tutto assente dopo 18 mesi di terapia. La valutazione funzionale in rapporto al dolore vertebrale misurato con il Back Pain Functional Score (BPFS) ha mostrato un trend in discesa in tutti i pazienti con un buon recupero funzionale dopo 18 mesi di terapia.
Conclusioni: Questa nostra osservazione, quantunque preliminare e condotta senza un gruppo di controllo, suggerisce che l'utilizzo del teriparatide in pazienti trapiantati epatici con fratture vertebrali da osteoporosi sia ben tollerato e si accompagni, oltre che agli attesi benefici a livello osseo, ad un significativo miglioramento del dolore e della funzione vertebrale, parametri che consentono una maggiore autonomia funzionale e quindi un miglioramento della qualità di vita. Sono tuttavia necessarie ulteriori conferme in trials controllati.

CALCOLOSI RENALE RECIDIVANTE: UNA NUOVA MUTAZIONE DEL GENE CODIFICANTE IL RECETTORE DEL CALCIO (CASR)

E. Colli[1], L. Masi[1], G. Leoncini[2], F. Cioppi[1], S. Ottanelli[1], F. Giusti[1], G. Marcucci[1], C. Fossi[1], A. Tanini[2], M. L. Brandi[1]
[1]SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo , AOU-Careggi Università degli Studi di Firenze, Firenze;
[2]Dipartimento Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze, Firenze

Introduzione: Negli ultimi anni lo scenario dell'equilibrio del calcio è mutato radicalmente con la scoperta del ruolo dei recettori cellulari del calcio (CaSR), di cui si sono individuate alterazioni congenite o acquisite di tipo attivante o inattivante.
Materiali e Metodi: Una paziente di 47 anni afferente alla SOD di Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo per un quadro di osteoporosi severa con frattura di femore spontanea presentava nell'anamnesi una storia di menopausa precoce (43 anni). Nell'anamnesi familiarie un fratello di 44 anni con storia di calcolosi renale. La paziente ha due figlie rispettivamente di 26 e 19 anni la seconda delle quali ha avuto coliche per calcolosi renale recidivanti dall'età di 6 anni le cui cause non sono mai state indagate. Il marito di 51 anni non riferiva patologie rilevanti nell'anamnesi. Abbiamo sottoposto tutti i membri della famiglia ad indagini biochimiche e strumentali (DXA) per la valutazione del turnover osseo e ad indagine genetica per lo studio di mutazioni del gene codificante il CaSR e il gene MEN1. Il DNA genomico è stato estratto con apparecchio MagCore HF16 mentre i campioni amplificati sono stati processati con sequenziatore automatico ABI PRISM 3100.
Risultati: Gli esami biochimici hanno messo in evidenza elevati valori di calcio urinario, valori di calcio plasmatico ai limiti superiori della norma e valori di PTH nella norma ma inappropriati per i livelli di calcio plasmatico in tutti i membri della famiglia fatta eccezione per la figlia maggiore. La paziente presentava un quadro densitometrico di osteoporosi dell'osso trabecolare (BMD lombare: 0,680g/cm2; T-score-3,6SD) e dell'osso corticale : collo femorale 0,652g/cm2; T-score -2,4SD), normali i valori di BMD nel marito. La figlia minore, con storia di calcolosi renale aveva una massa ossea sotto la norma per età. Nessuna mutazione del gene MEN1 è stata riscontrata nei membri della famiglia. Per quanto riguarda il gene codificante il CaSR abbiamo individuato una nuova mutazione a livello dell'esone 5, codone 462 (AAG>AGG) con sostituzione di Lys>Arg nella figlia minore e nel padre. Tale mutazione è in grado di alterare l'espressione e la sensibilità del CaSR con conseguente ipercalciuria e tendenza a calcolosi renale e nefrocalginosi.
Conclusioni: Una nuova mutazione del gene per il CaSR è stata identificata nel nostro studio. Le alterazioni inattivanti genetiche/acquisite del CaSR sono una possibile spiegazione di paratiroidectomie inefficaci perché basate su diagnosi non corrette e l'analisi genetica deve essere sempre presa in considerazione in soggetti giovani con alterazioni dell'omeostasi calcica.

FREQUENZA DI DISTRIBUZIONE DEI POLIMORFISMI GENETICI DEL RECETTORE DELLA VITAMINA D E POSSIBILI ASSOCIAZIONI CON L'OSTEOPOROSI E LE SUE COMPLICANZE FRATTURATIVE

L. Masi[1], S. Ciuffi[2], F. Marini[1], S. Parri[2], A. Guazzini[3], P. Piscitelli[2], M. L. Brandi[2]
[1]Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi, Firenze; [2]Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Firenze; [3]Centro per lo Studio delle Dinamiche Complesse, Università di Firenze

Obiettivi. La componente genetica ha un notevole impatto sulla predisposizione all'OP ed è ormai noto che sono coinvolti molti geni, ciascuno con un effetto limitato. Il recettore della vitamina D (VDR) appartiene alla superfamiglia dei recettori per gli ormoni steroidei. Il suo ligando è il calcitriolo o vitamina D3 (Vit.D3) che rappresenta il metabolita biologicamente attivo. Attraverso il VDR la Vit. D3 è in grado di regolare processi biologici quali la risposta immunitaria innata, la proliferazione e il differenziamento cellulare ed il metabolismo osseo. Il VDR è codificato da un gene localizzato sul cromosoma 12 (12q13.11), lungo circa 65.5 Kb. Il prodotto di trascrizione di questo gene consta di 8 esoni codificanti e 2 regioni non tradotte definite 5'UTR e 3'UTR. Tale gene è inoltre caratterizzato dalla presenza di vari siti polimorfici e cinque di essi - Cdx2, FokI, BsmI, ApaI e TaqI (Fig.1), ciascuno dei quali riscontrabile in 3 diversi genotipi, risultano essere funzionalmente coinvolti nell'omeostasi del calcio e nella mineralizzazione ossea. Il gene codificante il VDR è stato uno dei più studiati e l'associazione fra polimorfismi di tale gene e densità minerale ossea (BMD) è stata valutata in numerose popolazioni con risultati contrastanti per l'esiguità numerica dei campioni esaminati. È stata pertanto effettuata un' estesa analisi su oltre 20.000 soggetti in 9 Paesi europei (Consorzio Genomos), allo scopo di comprendere l'importanza del gene codificante il VDR nella correlazione con la BMD e le fratture. In tale studio, nessuno dei 5 siti polimorfici si era rivelato associato con la BMD a livello femorale e della colonna nel campione complessivo. Solo il sito polimorfico Cdx presentava una associazione con le fratture vertebrali. L'obiettivo di quest'analisi è stato quello di valutare l'andamento genetico relativo al gene codificante il VDR nello specifico della popolazione Italiana. Metodi. Abbiamo analizzato 2500 soggetti procedendo per ciascuno alla raccolta di dati anamnestici (incluso esame densitometrico DXA) e di un campione di sangue previo consenso informato. La genotipizzazione dei polimorfismi è stata eseguita mediante polymerase chain reaction–restriction, fragment-length polymorphism e single-base extension sequencing & 5 nuclease Taqman assays . Analisi statistiche inferenziali (T-test per coppie di polimorfismi) sono state eseguite per verificare l'ipotesi di associazione con valori di T-score inferiori a -2.5. Risultati. Abbiamo riscontrato che 23 polimorfismi rappresentavano il 70% della popolazione esaminata, mentre ne bastavano appena 15 per coprire il 50% del campione. Tra i soggetti classificati come osteoporotici era possibile riscontrare con maggiore frequenza aplotipi specifici.
Conclusioni. L'analisi dei polimorfismi del VDR potrebbe rappresentare, in casi selezionati, una metodica utile nelle decisioni cliniche.

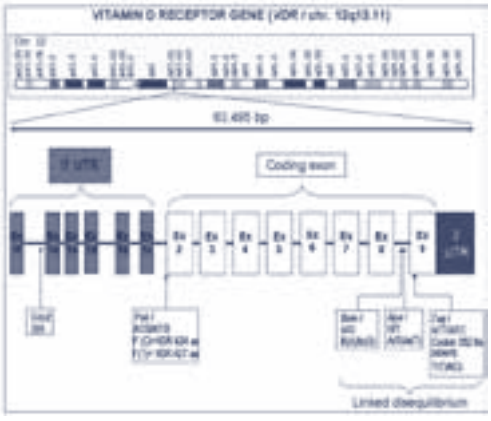


Fig.1 Gene del recettore della Vitamina D.

ASSOCIAZIONE TRA IL POLIMORFISMO SP1 DEL GENE COL1A1 ED OSTEOPOROSI IN UNA POPOLAZIONE ITALIANA

F. Marini, S. Parri, L. Masi, S. Ciuffi, A. Guazzini, S. Fabbri, E. Luzi, D. Strigoli, M. L. Brandi
SOD Malattie del Metabolismo Minerale ed Osseo , Dipartimento di Medicina Interna, Università di Firenze, Florence, Italy

La predisposizione all'osteoporosi ed il rischio di fratture da fragilità hanno cause multifattoriali, ma le varianti geniche svolgono un ruolo importante nel determinare tali condizioni cliniche. La densità minerale ossea (BMD) e le caratteristiche strutturali del tessuto osseo sono correlate al rischio di frattura e sono state associate a varianti geniche di geni coinvolti nella regolazione del metabolismo osseo e nella sintesi di proteine della matrice ossea, pur senza ottenere ad oggi risultati conclusivi inequivocabili.
Il collagene di tipo 1 è la proteina maggiormente presente nella matrice ossea ed è responsabile della duttilità del tessuto osseo stesso e della sua capacità di assorbire energia conferendogli la sua durezza. Il collagene è codificato da due geni distinti (COL1A1 e COL1A2), con un'ampia analogia di sequenza tra loro, che codificano rispettivamente per le catene alfa 1 ed alfa 2 della proteina. Uno sbilanciamento nel rapporto tra le due catene collageniche può essere responsabile di una molecola di collagene meno funzionale e quindi di un osso più fragile.
Il polimorfismo Sp1 (sostituzione G>T, rispettivamente alleli S e s) nell'introne 1 del gene COL1A1 modifica il sito di legame per il fattore di trascrizione Sp1 influendo sul livello di espressione del gene stesso. Vari studi sembrano indicare tale polimorfismo come un possibile marcatore genico associato a bassa BMD ed ad incrementato rischio di frattura. Tuttavia, i risultati ottenuti sono talvolta discordanti e non tutti gli studi sembrano confermare tale associazione.
Nel presente studio abbiamo valutato l'associazione del polimorfismo Sp1 con la diagnosi di osteoporosi e/o osteopenia, con l'indice di massa corporea (BMI), con i valori di BMD spinale e femorale misurati mediante metodica DXA, e con l'incidenza di fratture da fragilità a livello vertebrale, femorale e del polso, in una popolazione di circa 2200 soggetti italiani (uomini e donne) che sono stati classificati in 3 gruppi (normali, osteopenici ed osteoporotici) in base ai valori di BMD ottenuti mediante DXA spinale e femorale e considerando il parametro con il valore minore per la diagnosi.
Nessuna associazione è stata riscontrata con la BMI. Il genotipo ss è stato maggiormente associato alla diagnosi di osteoporosi e a valori minori di BMD sia a livello spinale che lombare. Tuttavia, nessuna correlazione è stata riscontrata con l'incidenza di fratture spinali, femorale e di polso.
I risultati di questo studio confermano che il polimorfismo Sp1 è associato ai valori di BMD e che il genotipo ss è correlato a valori più bassi di massa ossea ed è statisticamente più frequente nei soggetti con osteoporosi rispetto ai soggetti con valori di BMD nella norma. Lo studio non ha evidenziato alcuna associazione con l'incidenza di fratture da fragilità, tuttavia, questa mancanza di associazione con il rischio di frattura può essere dovuto al numero ridotto di fratturati presenti nella popolazione in esame.

FRATTURE DEL RADIO DISTALE NELL'ANZIANO E SINDROME DA FRAGILITÀ. EVOLUZIONE DEL TRATTAMENTO

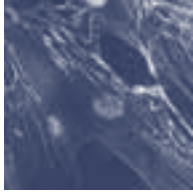
L.Preziuso[1], G.Caruso[1], A.Aquino, A.Vitali[2], L.Martini[2]
[1]U.O. Ortopedia Ospedale San Giovanni di Dio; [2]SSChirurgia della Mano Ist. Palagi ASL Firenze

Le fratture di radio distale sono le fratture più comuni dell'arto superiore. Esse rappresentano circa 1/6 di tutte le fratture trattate in un dipartimento di traumatologia. Le fratture degli ultrasessantenni verranno analizzate nel nostro lavoro. In buona parte di questi casi (fratture stabili e riducibili) si riesce ad ottenere un buon risultato con la riduzione incruenta e la contenzione in gesso brachio-metacarpale, mentre nei casi più complessi (fratture instabili e/o irriducibili) il solo gesso risulta spesso insufficiente. D'altronde un numero sempre maggiore di "anziani" vive una vita attiva sia dal punto di vista lavorativo che sportivo e non accettano risultati mediocri. In questi casi il trattamento chirurgico è quello di scelta. Dal 2005 al 2007 abbiamo trattato in sala operatoria 104 fratture di radio distale in 103 pazienti con età superiore ai 60 anni. 20 fratture sono state trattate con apparecchio gessato, 41 con fissatore esterno(FE) , 42 con ORIF con sistemi a stabilità angolare mentre una frattura è stata trattata con chiodo dorsale endomidollare. Il trattamento con apparecchio gessato è stato riservato alle fratture con traumi associati e a quei pazienti con basse richieste funzionali , allettati o con controindicazioni anestesiologiche. Conclusioni
Le fratture di radio distale inserite nel più ampio filone delle sindromi da "Fragilità" rappresentano una frequentissima problematica nella pratica clinica ortopedico-traumatologica. La prevenzione è uno dei capitoli fondamentali per affrontare il problema, intesa sia come terapia medica che come prevenzione delle cadute. Riguardo alle fratture di radio distale, un ruolo sempre importante , lo svolgono gli apparecchi gessati, mentre tra le varie tecniche di riduzione e sintesi, il fissatore esterno mantiene ancora , un significativo range di indicazioni. Ultimamente la ORIF ha perfezionato le sue tecniche, i materiali e l'adattabilità delle placche all'anatomia del radio distale. I sistemi a stabilità angolare , nell'osso osteoporotico,hanno ulteriormente migliorato la loro tenuta e stabilità. Negli anziani con osteoporosi, i sistemi a stabilità angolare sono considerati più sicuri sia della sintesi percutanea che della fissazione esterna. Essi, inoltre, hanno una percentuale minore di complicazioni rispetto ai sistemi a stabilità angolare applicati su pazienti giovani non osteoporotici. L'evoluzione del trattamento delle fratture di radio distale nella nostra esperienza, come in quella di altri autori , mostra una tendenza a considerare e trattare questo distretto anatomico seguendo gli stessi princìpi di trattamento delle altre fratture che coinvolgono le articolazioni. La "Sindrome Fragilità"colpisce una percentuale di ultrasessantacinquenni autonomi variabile tra il 5,8% e il 27%, mentre una percentuale variabile tra il 34,6% e il 59,9% è "Prefragile". Analizzando questi dati si può capire che andiamo verso una vera e propria epidemia e che la "Sindrome Fragilità" possa diventare nei prossimi anni uno dei maggiori problemi di sanità pubblica.

EPIDEMIOLOGIA DEGLI INFORTUNI NEL BASKET. ESPERIENZA DI UNA STAGIONE IN UNA SOCIETÀ DI DNA

C. Cervelli
Istituto di Clinica Ortopedica e Traumatologica - Università di Siena

E' stato eseguito questo studio allo scopo di raccogliere i dati epidemiologici riguardanti gli infortuni in una squadra di basket. Sono stati presi in considerazione atleti appartenenti ad una società partecipante al campionato DNA (terza serie nazionale), osservati durante tutto l'arco della stagione 2011-2012.
I dati sono stati raccolti dallo staff sanitario (medici, preparatore atletico e fisioterapisti).
Sono stati inseriti nello studio tutti gli infortuni, avvenuti nel corso degli allenamenti o della partita, che hanno costretto l'atleta a saltare un incontro o una sessione di allenamento, o anche solo a svolgere un lavoro differenziato rispetto al resto della squadra. Sono stati considerati come severi quegli infortuni che hanno costretto l'atleta ad interrompere l'attività per più di una settimana.
Di ogni atleta sono stati presi in esame l'età e il ruolo.
Gli infortuni sono stati divisi in traumatici o da sovraccarico e di ognuno è stato considerata la sede, il periodo in cui è avvenuto, il periodo di allontanamento dall'attività che ha determinato, l'evenienza, per i traumi, nel corso della partita o dell'allenamento, il ruolo ricoperto dal giocatore.
Nel corso della stagione, dal 23 agosto 2011 al 22 maggio 2012, sono stati registrati 39 infortuni (3,25 infortuni/atleta); di questi 3 sono risultati severi (7,7%). 26 (66,6%) sono stati considerati traumatici e 13 (33.3%) da sovraccarico.
Per quanto riguarda i traumi, nella grande maggioranza hanno riguardato gli arti inferiori (65,3%), con prevalenza a carico del ginocchio (26,9%) e tibio-tarsica (19,2%)
Non abbiamo rilevato alcuna differenza di incidenza fra i traumi occorsi in allenamento e durante le partite (50% e 50%).
Anche nelle patologie da sovraccarico si rileva una incidenza maggiore negli arti inferiori (46,1%), con una ripartizione similare fra tendinopatie del ginocchio, degli adduttori e dl piede.
Riguardo al numero di giornate di allenamento saltate per infortunio, sussistono differenze per quanto riguarda il periodo (minore incidenza durante il periodo di preparazione, maggiore alla fine della stagione)
Un dato interessante infine è la bassa incidenza di lesioni muscolari registrate (7,7% dei traumi, tutti di I° grado), a conferma dell'importanza di un adeguato lavoro di prevenzione



SINOSTOSI ASTRAGALO-CALCANEARE:CASE REPORT

A. Zara, R.D'anna, E. Di Camillo, R. Rossi, G. Scaravilli, G. Viafora, P. Bianchi
I Clinica Ortopedica S.U.N. Napoli

Per sinostosi si intende una anomalia malformativa rappresentata da una saldatura, ossea o fibrosa, fra due ossa normalmente mobili fra loro, con una conseguente rigidità articolare e quindi alterazione della biomeccanica del piede. Può essere mono o bilaterale. Frequentemente, nel tarso, si riscontrano fra astragalo e calcagno e fra calcagno e scafoide. Di interesse clinico e prognostico è la classificazione in fusioni complete e incomplete. La valutazione classica dell'incidenza delle sinostosi tarsali nella popolazione statunitense pari all'1% della popolazione generale è oggi ritenuta sottostimata. Globalmente le fusioni astragalo-calcaneari ammontano al 48.1% e le calcaneo- scafoidee al 43% del totale delle fusioni tarsali; la rimanente percentuale riguarda le altre ossa tarsali. Più frequentemente i sintomi relativi alle sinostosi dell'articolazione calcaneo-scafoidea si manifestano fra l'ottavo e il dodicesimo anno di vita, mentre quelli relativi all'articolazione astragalo-calcaneare compaiono in un'epoca successiva tra il dodicesimo e sedicesimo anno. Il paziente maschio di 11 anni giunto alla nostra osservazione presentava un piede piatto di terzo grado bilaterale sintomatico da sinostosi astragalo-calcaneare incompleta più accentuato a sinistra. La procedura chirurgica è stata eseguita nel mese di gennaio del 2012. Il paziente era stato trattato nel 2010 con terapia conservativa che prevedeva l'utilizzo di gambaletto gessato in varo confezionato in narcosi per 4 settimane, successivamente confezione di un plantare ortesico con sostegno della volta plantare longitudinale mediale. Il paziente all'E.O. presenta una ridotta escursione articolare della sotto-astragalica con piede contratturato in eversione. La valutazione della mobilità della sottoastragalica è stata effettuata sia con il paziente in decubito supino che sotto carico; è presente valgismo di retropiede bilaterale più accentuato a sinistra. La valutazione preoperatoria è stata effettuata compilando la Ankle-Hindfoot clinical rating system of the America Orthopaedic Foot and Ankle Society; è una scala di valutazione di 100 punti in cui si assegna alla valutazione del dolore massimo 40 punti, funzionalità massimo 50 punti, allineamento 10 punti. I risultati sono classificabili in eccellente (90-100 punti),buono (80-89 punti), medio (70-79), scarso (69 punti o meno). La valutazione preoperatoria ha dato un punteggio della AOFAS di 51 punti. L'esame radiografico standard nelle due proiezioni ortogonali non consente una visione diretta della fusione ossea. La diagnosi radiografica diretta delle sinostosi astragalo-calcaneari è stata effettuata attraverso la specifica proiezione di Harris e Beath, ovvero una proiezione obliqua posterosuperiore. È stata eseguita indagine TC e RMN. La diagnosi differenziale è stata posta con patologie neoplastiche, infiammatorie o traumatiche della sotto-astragalica. Più agevole la diagnosi differenziale con il piede piatto lasso dell'infanzia, sia per l'età di esordio, sia per la sitomatologia clinica in cui il dolore non è mai eccessivamente marcato ed è più che altro definito come una facile stancabilità. Il trattamento consigliato nelle fusioni astragalo-calcaneari è allo stato attuale la resezione della barra astragalo-calcaneare con interposizione dell'estensore breve dell'alluce o riempimento della cavità con tessuto adiposo autogeno. Il paziente è stato operato secondo tecnica usuale eseguendo nello stesso tempo operatorio l'artrorisi della sottoastragalica con calcaneo-stop; nel periodo post operatorio è stato confezionato gambaletto gessato in correzione per circa 2 settimane; poi è stato concesso carico a tolleranza con l'ausilio di bastoni canadesi e esecuzione di esercizi di mobilizzazione passiva e attiva 3-4 volte al giorno. Sono state eseguite medicazioni periodiche con rimozione dei punti di sutura a 14 giorni dall'intervento. Il follow-up è stato eseguito a 1 e 3 mesi con valutazione clinica e strumentale. Il risultato è stato valutato buono secondo la scala di valutazione di riferimento con un punteggio di 82 punti, quindi 31 punti in piu' rispetto alla valutazione preoperatoria. L'esecuzione dell'esame TC non ha evidenziato una ricomparsa della sinostosi. L'esame clinico ha evidenziato una diminuzione della valgizzazione del calcagno e una diminuzione del piattismo.
Le sinostosi astragalo-calcaneari sintomatiche richiedono il trattamento chirurgico. Molti autori ritengono di ricorrere a artrodesi di SA o duplice artrodesi nel caso in cui vi sia una sinostosi completa (più del 50% della superficie articolare), un'alterazione degenerativa delle altre articolazioni tarsali,valgismo del retropiede>16°. Nel nostro caso, considerando i suddetti parametri, abbiamo ritenuto la sola resezione della barra sinostosica come il trattamento più indicato.

1-Stormont DM, Peterson HA. The relative incidence of tarsal coalition. Clinical Orthopaedics and Related Research. 1983; (181):28–36
2-Buckley, R. E., and Hunt, D. V.: Reliability of clinical measurement of subtalar joint movement. Foot and Ankle Internat., 18: 229-232.1997
3-Comfort TK, Johnson LO (1998) Resection for symptomatic talocalcaneal coalition. J Pediatr Orthop 18(3):283–288

TUMORE A CELLULE GIGANTI DELLE GUAINE TENDINEE DELLA MANO: CASE REPORT

G. Scaravilli, R. Rossi, I. Scaravilli, P. Bianchi
I Clinica Ortopedica – Seconda Università degli Studi di Napoli - S.U.N.

Gli autori riportano un caso di tumore a cellule giganti delle guaine tendinee (GCTTS) localizzato al quinto dito della mano sinistra. Il GCTTS è una neoplasia benigna che origina dalle cellule sinoviali, analogamente alla tenosinovite villonodulare pigmentata, con la quale condivide anche caratteristiche istologiche. Per tale motivo, da molti sono ritenute evoluzioni differenti della stessa patologia.
E' una neoformazione a crescita lenta che si localizza con maggiore frequenza nella mano, in particolare in corrispondenza dell'articolazione interfalangea distale delle dita. L'eziopatogenesi tuttoggi non è chiara ma fattori eziologici accertati sono i microtraumatismi ripetuti, ricorrenti episodi infiammatori, malattie reumatiche e metaboliche.
Macroscopicamente si presenta sottoforma di noduli rotondeggianti, isolati o come formazioni plurilobulate, di colore giallo-brunastro, inizialmente di piccole dimensioni, che tendono progressivamente ad aumentare di volume lentamente.
Istologicamente, nel contesto di uno stroma fibroso, sono presenti cellule fusate della linea fibroblastica, cellule poliedriche di origine sinoviale, istiociti, cellule schiumose a contenuto lipidico ed emosiderinico e cavità cistiche a contenuto mucoso. La componente cellulare prevalente è rappresentata da macrofagi e cellule giganti plurinucleate appartenenti alla linea differenziativa osteoclastica.
Tali cellule hanno caratteristiche fenotipiche simili alle quelle presenti nei tumori a cellule giganti dell'osso (GCTB).
In particolare, le cellule stromali dei GCTTS e dei GCTB condividono l'espressione del RANKL, un fattore essenziale per la formazione e il differenziamento della linea osteoclastica. E' chiaro come tale meccanismo giochi un ruolo chiave nello stimolare la crescita della neoformazione.
Solitamente asintomatico il GCTTS può determinare fenomeni compressivi sui tessuti molli circostanti ed arrivare ad interessare la componente ossea attraverso gli accessi vascolari e/o la perforazione della corticale.
La diagnosi è prevalentemente clinica sebbene la diagnosi di certezza arriva solo con l'analisi istologica.
Il trattamento di scelta è chirurgico, ma l'incompleta asportazione può determinare recidive in oltre il 30% dei casi; per tale motivo è indicata un'escissione ampia, con utilizzo di microscopia ottica, piuttosto che la semplice enucleazione. Nonostante tutto, la percentuale di recidiva resta comunque elevata; caratteristica questa che fa definire tale neoplasia benigna come "neoplasia a malignità locale".
Il caso riportato è stato trattato con escissione chirurgica mediante microscopia ottica con un risultato funzionale ed estetico soddisfacente. Al follow-up dopo 3 anni, non si sono osservati segni di recidiva.
La recente letteratura riporta risultati incoraggianti su alcuni casi di tumore gigantocellulare a localizzazione ossea trattati con Denosumab, un anticorpo monoclonale umano specifico per il RANKL. Denosumab impedisce l'interazione del RANKL con il proprio recettore RANK sulla superficie degli osteoclasti maturi e dei loro precursori, e inibisce il riassorbimento osseo da essi mediato. Inoltre agirebbe direttamente sulle cellule gigantocellulari RANKL-positive, riducendole o eliminandole.

Burkiewicz JS, Scarpace SL, Bruce SP.
Denosumab in osteoporosis and oncology.
Ann Pharmacother. 2009 Sep;43(9):1445-55

Branstetter DG, Nelson SD, Manivel JC, Blay JY, Chawla S, Thomas DM, Jun S,
Jacobs I. Denosumab induces tumor reduction and bone formation in patients with
giant-cell tumor of bone. Clin Cancer Res. 2012 Aug 15;18(16):4415-24.

Thomas DM. RANKL,
denosumab, and giant cell tumor of bone.
Curr Opin Oncol. 2012 Jul;24(4):397-403. Review.

RICOSTRUZIONE DELLA DISTRIBUZIONE SPAZIALE DELL'ANESTETICO DURANTE ANESTESIA LOCO REGIONALE

R. Deodati[1], R. Giabbiani[2], L. Bocchi[2], A. Di Filippo[1], M.C. Campolo[1]
[1]AOU Careggi; D.to di Ortopedia; SODC Anestesia e Rianimazione; [2]Università di Firenze; D.to di Elettronica e Telecomunicazioni

L'anestesia ecoguidata è attualmente uno standard di fatto per l'esecuzione di un'anestesia locoregionale. Nella pratica clinica è comunemente usata l'ecografia 2D [1], mentre solo poche esperienze descrivono l'uso di immagini multiplanari ottenute con devices 3D [2]. Nonostante la loro applicazione clinica limitata, le immagini multiplanari mostrano un notevole miglioramento rispetto alle tecniche bidimensionali, poiché facilitano la visualizzazione della corretta posizione dell'ago rispetto ai vasi di maggior calibro e ai nervi, riducendo in tal modo l'incidenza di errori e conseguentemente una riduzione delle complicazioni per il paziente.
Noi ci proponiamo di individuare il beneficio clinico ottenibile utilizzando una rappresentazione tridimensionale, al fine di identificare e rappresentare i nervi. In particolare, stiamo lavorando alla creazione e alla visualizzazione di una ricostruzione volumetrica della distribuzione dell'anestetico rispetto al nervo target, usando un rendering tridimensionale del volume acquisito.
L'esperienza attuale riguarda un paziente di sesso maschile di 21 anni, ASA 1, sottoposto a blocco del plesso brachiale per via ascellare, in lista per un intervento all'arto superiore. Dopo l'acquisizione del consenso informato, il blocco è stato eseguito con tecnica combinata: elettroneurostimolazione e sotto guida ecografica. Dopo l'osservazione della risposta nervosa motoria, abbiamo somministrato 5 ml di anestetico locale ad una velocità di 600 ml/ora. Dopo l'esecuzione del blocco, un ecografo (30 MyLab Gold - Esaote) con una sonda lineare (LA523,frequenza 7.5 MHz) è stato usato per registrare un filmato, mentre la sonda veniva fatta scorrere lungo l'arteria ascellare in direzione cranio-caudale per 5 cm.
Il filmato è stato elaborato per poterne visualizzare la ricostruzione volumetrica della distribuzione dell'anestetico rispetto al nervo target, usando una rappresentazione tridimensionale del volume acquisito. Una segmentazione semi-automatica permette di definire le regioni che corrispondono al nervo e all'anestetico. Le due regioni così ottenute sono state trasferite ad un programma di visualizzazione (MicroView, by GE Healthcare) che effettua la ricostruzione tridimensionale. Il risultato della segmentazione e della successiva ricostruzione è mostrato in Fig.1.
L'immagine permette una facile visualizzazione della distribuzione spaziale del farmaco intorno al nervo, come anche la valutazione della lunghezza del nervo esposta all'anestetico che ha un importante impatto sull'outcome del trattamento [3]. Il risultato atteso consiste nella ottimizzazione della dose di anestetico da somministrare, con benefici per il paziente. Inoltre la rappresentazione tridimensionale mostra chiaramente eventuali peculiarità anatomiche (presenza di setti, disposizione relativa di vasi e nervi), che, talvolta, rendono imprevedibile la distribuzione dell'anestetico, con riduzione dell'efficacia del blocco. Il posizionamento di cateteri perineurali potrebbe essere valutato periodicamente con evidenza della distribuzione dell'anestetico e assenza di mal-posizionamento.

Bibliografia
1. Klaastad O et al. Curr Opin Anaesthesiol. 2009;22:655-60
2. N. G. Feinglass et al. Anesth Analg.2007;105:272-274
3. S. A. Raymond, et al, Anesth Analg 1989; 68:56-70

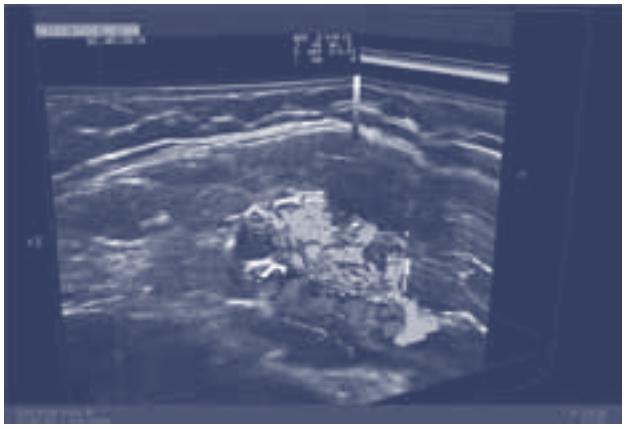
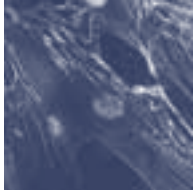


Fig.1: Rendering della distribuzione di anestetico (blu) rispetto alla posizione del nervo.

LA PREVENZIONE DEL CUT OUT/OFF NELLE FRATTURE LATERALI DI FEMORE MEDIANTE L'IMPIEGO DEL SOSTITUTO OSSEO GRAFTYS

M. D'Arienzo, N. Galvano, A. Parlato, M. Ferruzza, A. D'Arienzo

Introduzione: Con il progressivo aumento dell'età media si realizza un incremento delle fratture laterali di femore che vengono trattate chirurgicamente con osteosintesi. A causa della contemporanea presenza di osteoporosi si è deciso di utilizzare come augmentation il Graftys, in modo da migliorare la stabilità dei mezzi di sintesi all'interno dell'osso.
Materiali e Metodi: E' stato utilizzato il chiodo endomidollare Endovis con doppia vite cefalica che aumenta la stabilità rotazionale del collo femorale. Da Maggio 2008 a Gennaio 2012 sono stati sottoposti ad intervento chirurgico 89 pazienti. L'unica variazione alla tecnica chirurgica è stata l'adozione del Graftys, sostituto osseo sintetico. L'introduzione viene praticata nel tramite delle viti cefaliche del mezzo di sintesi, inserendo subito dopo la vite corrispondente. Le controindicazioni sono la presenza di infezione, possibile passaggio del riempitivo in articolazione o nello spazio meningeo, fratture che non possono essere stabilizzate.
Risultati: Non si sono realizzate complicanze durante l'intervento (meno di 5 minuti dall'apertura della confezione sterile, alla miscelazione dei componenti, all'introduzione del materiale nell'alloggiamento delle viti cefaliche). I pazienti presentarono un recupero sovrapponibile ai pazienti con pari tipo di fratture. I soggetti esaminati iniziarono in seconda giornata il trattamento riabilitativo; entro le 48 ore assunsero la posizione seduta ed entro le 72 ore è stata recuperata la posizione ortostatica assistita. Il loro follow-up prevedeva controlli clinici seriati a scadenze trimestrali (a 3, 6, 9 e 12 mesi).
Discussione: E' stata valutata l'evoluzione clinica tramite l'Harris Hip Score, la scala VAS e la classificazione di Merle D'Aubignè. Il 98% delle fratture trattate erano radiograficamente consolidate entro il novantesimo giorno; il 2% presentò un lieve ritardo dei tempi di consolidazione che comunque si è realizzata entro i 4 mesi. Non si è venuto a realizzare alcun caso di cut-off, mentre si sono realizzati tre casi di cut-out. Due pazienti sono deceduti per altre cause a distanza di 12 mesi dall'intervento. I pazienti hanno mostrato tutti un'autosufficienza nel cammino.
Conclusioni: E' stato osservato il completo recupero della funzionalità nel 95% dei pazienti con fratture di tipo stabile e nel 78% dei pazienti con frattura di tipo instabile, con buon risultato nel 90% dei casi in totale. Il Graftys viene introdotto nel sito di applicazione delle viti cefaliche con funzione di incrementarne la presa al tessuto osseo circostante, venendo poi gradualmente riassorbito o sostituito dal tessuto osseo del paziente stesso. Tutto ciò consente una rapida mobilizzazione ed una deambulazione precoce, condizioni essenziali per garantire un veloce recupero funzionale ed un limitato periodo di ospedalizzazione.



OSTEOPOROSI E FRATTURA DEL FEMORE IN GRAVIDANZA

S. Ottanelli, G. Marcucci, C. Fossi, L. Cavalli, M. L.Brandi
Istituto S.O.D. Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo C.T.O. Careggi, Dipartimento di Medicina Interna, Firenze

L'osteoporosi associata a gravidanza e all'allattamento è una malattia rara, anche se probabilmente alcuni casi non sono diagnosticati. L'eziopatogenesi non è ben chiara. Una delle cause potrebbe essere attribuita a un insufficiente introito di calcio, a fronte di un elevato apporto che la madre deve fornire attraverso la placenta al feto durante la gravidanza, ed al neonato durante l'allattamento. Un ruolo patogenetico potrebbe svolgerlo anche il peptide correlato al paratormone (PTHrP) come suggerito da studi eseguiti su animali e umani. Tale patologia colpisce prevalentemente donne magre e primipare. Durante l'allattamento si verifica una diminuzione della densità minerale ossea del 5-10% (misurata con la mineralometria ossea computerizzata, MOC DEXA), a seconda del sito di misurazione, e sono riportati valori di densità minerale ossea compatibili a osteopenia nel 3-7% dei casi. Le fratture del femore sono poco frequenti durante la gravidanza e nel periodo post-gravidanza, tuttavia si può verificare una osteoporosi transitoria del femore nei primi due mesi di gravidanza determinante dolore e alterazione della funzione articolare. Nei due-tre mesi successivi della gravidanza la sintomatologia clinica progredisce e da un punto di vista radiologico si evidenzia demineralizzazione diffusa. Inoltre la tendenza all'iperlordosi, che si instaura in gravidanza, determina uno stress meccanico sullo scheletro assiale e appendicolare, tale alterazione associata alla lassità delle articolazioni e alla ritenzione idrica, dovute a cambiamenti ormonali, potrebbero causare compressione neuronale.
Descriviamo un caso di frattura della testa del femore sinistra, avvenuta alla 37° settimana di gestazione in una donna di 39 anni, giunta alla nostra osservazione con una importante coxalgia sinistra, che già dalla 32° settimana ha comportato immobilizzazione. Una pregressa storia di magrezza, un defict di vitamina D, e una dieta povera di latte e latticini sono i fattori di rischio per osteoporosi che sono stati evidenziati. La MOC DEXA, eseguita un mese dopo il parto, ha mostrato valori densitometrici compatibili con osteoporosi a livello del femore, e valori compatibili con osteopenia a livello lombare. La paziente è stata sottoposta a protesi totale della testa femorale sinistra, ha allattato solo per un mese ed è stata trattata con supplementazioni di calcio e vitamina D e infusione di zoledronato 5 mg per via endovenosa (una volta all'anno).
Non è ancora ben conosciuta l'esatta eziologia dell'osteoporosi transitoria del femore, e nessuna eziologia è riconosciuta nel 25% dei casi riportati. Sono stati proposti alcuni fattori eziologici quali: nevralgia, herpes zoster, emiplagia e disordini vascolari. La forma di osteoporosi transitoria del femore è probabilmente un disordine "autolimitante" scheletrico che non riflette lo stato generale ma coinvolge solo il femore. Si tratta di una malattia benigna, poichè il BMD si normalizza senza specifica terapia già dopo sei-dodici mesi di svezzamento, tranne dove è complicata, come in questo caso, da fratture del femore, di solito non si ripete in gravidanze successive.

RUOLO DELLE INFILTRAZIONI INTRARTICOLARI NELLA GONARTROSI PRIMARIA CON L-PRP

A. Orioli, A. Pinna, G. Mangone.
Agenzia Recupero e Riabilitazione Dir.: P.Pasquetti, C.T.O. Az. Osp. Univ. Careggi, Firenze

L'obiettivo dello studio è: valutare e quantificare gli effetti sulla qualità della vita e sulla diminuzione del dolore, a breve e a medio termine, in pazienti affetti da gonartrosi primaria sintomatica trattati con un ciclo di 3 infiltrazioni intrarticolari di L-PRP (Leukocyte - and Platelet-Rich Plasma). L'artrosi è fra le malattie croniche più comuni della popolazione e la causa di disabilità più frequente. Le attuali indicazioni terapeutiche variano a seconda della gravità dall' F.K.T. , alle infiltrazioni sia peri che intrarticolari, fino alla sostituzione articolare tramite protesi.
Dall' Ottobre 2010, presso l' "Agenzia di Recupero e Riabilitazione" del C.T.O. di Firenze, viene portato avanti uno studio osservazionale in cui sono stati reclutati, fino ad oggi, 72 pazienti (33 donne e 39 uomini), di età media 63 anni, affetti da gonartrosi primaria sintomatica di grado lieve-moderato (secondo la scala di Kellgren e Lowrence).
I criteri di inclusione e esclusione dallo studio sono stati definiti.
Ai pazienti sono state somministrate: la scala algofunzionale W.O.M.A.C. per il ginocchio, la V.A.S. a riposo e la V.A.S. al movimento. Sono stati sottoposti ad un ciclo di 3 infiltrazioni intrarticolari di L-PRP, una ogni 21 giorni, utilizzando 2-2,5 cc di L-PRP con concentrazione piastrinica 3-5 volte superiore a quella del sangue (1 milione circa di PLT). E' stato usato il Kit CROSSOVER 2 prodotto da ATHENA s.r.l., Firenze.
I pazienti sono stati successivamente ricontattati telefonicamente per la somministrazione delle medesime scale di valutazione a 1, 3, 6 mesi e a 1 anno dall'ultima infiltrazione.
Durante il follow-up tre pazienti hanno abbandonato lo studio: una per motivi personali e due che, per il peggioramento del quadro clinico, hanno eseguito altre terapie.
Dalle analisi statistiche si nota una netta riduzione del punteggio ottenuto con le tre scale fin dal primo mese dopo il trattamento ($p<0,05$), inoltre si ottengono differenze, tra l'inizio e la fine del follow-up, statisticamente molto significative ($p<0,005$), eccezion fatta per il dolore al movimento che, dopo un anno, non presenta più tale risultato ($p=0.13$), come lo era a distanza di 6 mesi dalla fine del trattamento ($p<0,005$) . Si nota inoltre nell'arco dell'anno un graduale aumento del valore delle scale, tale comunque da non invalidare la forte significatività dei risultati.
L'efficacia di questa tecnica sul singolo paziente è comunque influenzata alla qualità e quantità delle PLT che esso possiede.
Le infiltrazioni di L-PRP si sono rivelate una valida metodica nel controllo del dolore, della rigidità e della funzionalità articolare a breve e a medio termine nella gonartrosi primaria.

UN NUOVO POLIMORFISMO DEL GENE FGF23: POSSIBILE RUOLO NELLA PATOGENESI DELLO SVILUPPO DI CALCIFICAZIONI EXTRASCHELETRICHE?

L. Masi[1], F. Franceschelli[2], G. Leoncini[2], A. Gozzini[3], S. Fabbri[2], F. Giusti[1], G. Marcucci[1], L. Cavalli[1], C. Casentini[1], M. L. Brandi[1]

[1]SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo, AOU-Careggi Università degli Studi di Firenze, Firenze;
[2]Dipartimento Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze, Firenze, [3]Dipartimento di Genetica, Università degli Studi di Firenze, Firenze

Introduzione: Sono ben noti i disordini genetici iper/ipofosfatemici conseguenti a un'alterazione dell'omeostasi del fosfato (Pi) senza alterazioni dei livelli serici e urinari di calcio (Ca) e una normale secrezione di paratormone (PTH). Tali patologie sono la conseguenza di mutazioni di geni che codificano per gli ormoni regolatori del Pi chiamati fosfatonine. Uno di questi disordini è rappresentato dalla calcinosi tumorale (CT), condizione caratterizzata da iperfosforemia e ipofosfaturia con la formazione di calcificazioni extrascheletriche. Tali calcificazioni insorgono per lo più al bacino e alle spalle e possono raggiungere grosse dimensioni. I geni che sono coinvolti nella patogenesi della CT codificano per il Fibroblast Growth Factor (FGF23), UDP-N-acetyl-alpha-D-galactosamine:polypeptide N acetylgalactosaminyltransferase 3 (GALNT3) e Klotho, un co-recettore per FGF23. Tuttavia, vi sono situazioni di calcificazioni extrascheletriche che non si accompagnano al fenotipo classico della CT.

Materiali e Metodi: Nel presente studio abbiamo analizzato 105 pazienti afferenti alla SOD di Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo AOU-Careggi di Firenze per una valutazione del metabolismo osseo. In tali pazienti è stata eseguita una valutazione dei parametri biochimici del metabolismo osseo e della densità minerale ossea mediante DXA lombare e femorale, US della falange e pQCT del radio. Ogni paziente è stato sottoposto a un prelievo per l'analisi genetica del gene FGF23, GALNT3 e Klotho. Il DNA genomico è stato estratto con apparecchio MagCore HF16 mentre i campioni amplificati sono stati processati con sequenziatore automatico ABI PRISM 3100.

Risultati: L'analisi genetica ha reso evidente un sito polimorfico del gene codificante FGF23 caratterizzato da un'inserzione a livello dell'introne 1: C fra G-36 e G-37 cioè fra i nucleotidi -36 e -37 a monte dell'esone 2 (rs 3832879) in 15 dei pazienti analizzati (8 maschi e 7 femmine). Nessuna mutazione del gene codificante GALNT3 e Klotho è stata riscontrata. I pazienti con tale polimorfismo presentavano calcificazioni extrascheletriche di piccole dimensioni (1-2 cm di diametro) rispetto alle calcificazioni presenti nel quadro di CT. Le calcificazioni erano localizzate all'articolazione del gomito e/o del ginocchio. I pazienti esibivano un quadro biochimico di normofosfatemia [valori medi 3,2±0,5SD mg/dl (v.n.: 2.7-4.5)] normocalcemia [9,1±0,8SD mg/dl (v.n.:8.2-10.7)]. Il valore di fosfato e calcio nelle urine era nel range di normalità [valore medio 780±102SD mg/24hr (v.n.:400-1300)] e 254±54SD mg/24hr (v.n.:100-300) rispettivamente]. I pazienti con tale polimorfismo presentavano valori di vitamina D estremamente bassi rispetto ai soggetti non mutati [valori medi 7,8±2,9 ng/ml vs. 28,5±2,6 ng/ml (v.n: 30-60)] con normali livelli di 1-25OH2D3 e di PTH. I valori di DXA a livello lombare e femorale erano nella norma mentre i valori di AD-Sos , espressione di elasticità erano inferiori alla norma per sesso ed età in tutti i pazienti.

Conclusioni: In conclusione, abbiamo descritto un nuovo polimorfismo associato allo sviluppo di calcificazioni extrascheletriche. Questi dati preliminari richiedono successivi approfondimenti e conferme. Tuttavia tale polimorfismo potrebbe avere un ruolo funzionale ed essere un marker predittivo dello sviluppo di calcificazioni extrascheletriche.

PERCORSO MULTIDISCIPLINARE DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DELL'OSTEOGENESI IMPERFECTA

G. Marcucci, L. Masi, M. L. Brandi
SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo, CTO, Careggi.
Dipartimento di Medicina Interna, Firenze.

L'osteogenesi imperfecta (OI) è un disordine ereditario del tessuto connettivo, caratterizzato da fragilità dello scheletro, che va incontro a fratture in seguito a traumi lievi o senza causa apparente. La malattia può avere una trasmissione a carattere Autosomico Dominante (AD) o Autosomico Recessivo (AR). Negli Stati Uniti d'America sono affetti da OI tra i 25000 e i 50000 soggetti; l'incidenza è di 1 su 12000-15000 nati, con uguale frequenza tra i due generi e tra le diverse etnie. L'osteogenesi imperfecta è classificata in 6 tipi a seconda del grado di severità e delle caratteristiche cliniche. Oltre alle fratture possono essere presenti: disturbi della crescita, sclere di colore più scuro del normale, tendente al blu o al grigio, dentinogenesi imperfecta, perdita dell'udito dall'età giovanile-adulta, debolezza muscolare e lassità delle articolazioni. Da un punto di vista terapeutico esistono diversi tipi di trattamento. Il nostro Dipartimento di Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo è il Centro di Coordinamento per le Malattie Rare delle Ossa nella Regione Toscana. I pazienti affetti da OI sono inclusi in protocolli diagnostici e terapeutici. Il protocollo prevede anamnesi, valutazione clinica, esami ematici e urinari, indagini strumentali, questionario alimentare, consulenza genetica e trattamento. Oltre agli esami del sangue di routine vengono valutati i marcatori del turnover osseo. Gli esami strumentali prevedono: radiografie, MOC DEXA, Ecografia, e pQCT. Le consulenze specialistiche includono: visite ortopediche, audiologiche, cardiologiche, pneumologiche, odontoiatriche, fisiatriche e oculistiche. I trattamenti che possono essere proposti sono bisfosfonati quali: pamidronato, zoledronato, neridronato somministrati per via endovenosa, e alendronato e risedronato per via orale. Ogni ciclo di trattamento comprende una valutazione clinica e l'esecuzione degli esami del sangue.
Fino ad ora, nella nostra clinica sono seguiti 16 pazienti, tra i quali: 14 con OI di tipo I, 1 paziente con tipo III, e 1 con tipo V. Questi pazienti sono stati trattati con neridronato 100 mg ev ogni 3 mesi. L'età media è 39,4 anni (range 8-66), con una durata media del follow-up di 4 anni. La maggioranza dei pazienti conduce una normale vita sociale. La familiarità è stata confermata nel 31% dei casi, il 50% erano affetti da fratture da fragilità dello scheletro, il 50% per cento dei pazienti aveva valori di densità minerale ossea compatibile con l'osteoporosi. Infine, il 25% dei pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico per la sostistuzione della staffa bilateralmente. Le visite specialistiche cardiologiche non hanno evidenziato alterazioni patologiche in nessuno dei pazienti. In conclusione, possiamo dire che un approccio multidisciplinare è necessario a causa della eterogeneità clinica e la complessità della malattia. Il presente programma può migliorare la qualità della vita delle persone affette da OI grazie all'accurato controllo del decorso della malattie e di tutte le complicanze della malattia stessa.

PREADIPOCITI DI UN PAZIENTE AFFETTO DA IPOFOSFATEMIA X-LINKED COME MODELLO IN VITRO PER LO STUDIO DELLA MINERALIZZAZIONE OSSEA

V. Nardone, L. Masi, C. Fossi, C. Romagnoli, S.Fabbri, R. Zonefrati, G. Galli, A. Carossino, A. Tanini, M.L. Brandi
Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia.

Introduzione: Il rachitismo ipofosfatemico legato al cromosoma X (XLH), forma prevalente di rachitismo ereditario, è caratterizzato da mineralizzazione ossea difettiva, ipofosfatemia dovuta a perdita renale di fosfato (Pi) e metabolismo della vitamina D anomalo. Il gene PHEX (locus Xp22.11), un gene regolatore del Pi con omologia per le endopeptidasi sul cromosoma X, è stato identificato come gene candidato per XLH. PHEX codifica una proteina di 749 amminoacidi espressa in vari tessuti in particolare nell'osso. Ad oggi sono state identificate più di 200 mutazioni del gene PHEX che causano perdita di funzione della proteina (1,2). Scopo dello studio è stato quello di valutare l'osteoinduzione mediante l'analisi della produzione di idrossiapatite (HA) in una linea cellulare di AMSCs proveniente da una bambina di 3 anni affetta da XLH che presentava mutazione in eterozigosi di un sito di splicing donatore di PHEX.
Materiali e Metodi: Le due linee cellulari a lungo termine di AMSCs umane, PA 4 e PA 9, rispettivamente provenienti dal tessuto adiposo di una bambina di 3 anni affetta da XLH e di un bambino sano, sono state allestite mediante digestione in collagenasi e successiva dispersione meccanica (3). Le cellule sono state coltivate in growth medium (GM) così composto: Ham's F12 Coon's modification medium contenente 10% di siero fetale bovino (FBS), basic fibroblasts growth factor (bFGF) 1 ng/ml e 1% di antibiotici. Le cellule sono state differenziate in senso osteoblastico mediante osteogenic medium (OM) così composto: Ham's F12 Coon's modification medium contenente 10% FBS, dexametasone 10nM, β-glicerofosfato 10mM, 2-fosfato ascorbato 50 µg/ml e l'1% di antibiotici. Il ruolo di PHEX nell'osteoblastogenesi è stato valutato nell' intervallo di tempo da 4 a 35 giorni di osteoinduzione mediante analisi quantitativa con metodo fluorimetrico per l'HA e mediante osservazione in microscopia confocale a scansione laser (LSCM).
Risultati: Nella linea cellulare patologica PA 4 sono stati osservati incrementi significati nella formazione dei depositi di HA nell'intervallo di tempo da 21 a 35 giorni di induzione rispetto alle cellule coltivate in GM. Nella linea cellulare di controllo PA 9 sono stati osservati incrementi significativi nell'intervallo di tempo da 14 a 35 giorni di induzione rispetto alle cellule coltivate in GM. Entrambe le linee cellulari analizzate, PA 4 e PA 9, coltivate in GM, non hanno mostrato formazione di matrice mineralizzata. L'osservazione in LSCM ha mostrato un aumento nel tempo sia delle dimensioni sia del numero di depositi di HA in entrambe le linee cellulari.
Conclusioni: I nostri risultati preliminari mostrano come nella linea cellulare PA 4 il fenomeno dell'osteoinduzione in vitro, nell'intervallo di tempo da 4 a 35 giorni, valutato mediante la produzione di matrice mineralizzata, abbia un andamento simile a quello della linea cellulare di controllo PA 9, pur evidenziando un inizio di produzione di depositi di HA posticipato nella linea PA 4 rispetto alla linea PA 9.

BIBLIOGRAFIA

1) Holm IA, et al., "Mutational analysis of the PEX gene in patients with X-linked hypophosphatemic rickets". Am J Hum Genet. 1997 Apr;60(4):790-7.
2) Dixon PH, et al., "Mutational analysis of PHEX gene in X-linked hypophosphatemia". J Clin Endocrinol Metab. 1998 Oct;83(10):3615-23.
3) Tognarini I et al., "In vitro differentiation of human mesenchymal stem cells on Ti6Al4V surfaces". Biomaterials. 2008 Mar;29(7):809-24.

OSTEOINDUZIONE IN VITRO DI PREADIPOCITI DA PAZIENTE AFFETTO DA RACHITISMO IPOFOSFATEMICO X-LINKED CON MUTAZIONE DEL GENE PHEX: EFFETTO SULL'ATTIVITÀ ENZIMATICA DELLA FOSFATASI ALCALINA

C. Romagnoli, L. Masi, V. Nardone, C. Fossi, G. Palmini, S. Fabbri, R. Zonefrati, G. Galli, A. Tanini, M.L. Brandi
Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia.

Introduzione: Un ruolo fondamentale nello sviluppo di possibili terapie cellulari nell'ambito della riparazione tissutale, in particolare nelle malattie osteoarticolari, è rappresentato dall'uso di cellule staminali mesenchimali umane (hMSCs). Le hMSCs sono state identificate in vari tessuti quali il midollo osseo, il tessuto adiposo, il cordone ombelicale, la polpa dentale, etc. (1). Le cellule staminali mesenchimali da tessuto adiposo (hAMSCs) possono differenziare in osteoblasti con caratteristiche analoghe a quelle delle cellule staminali mesenchimali derivate dal midollo osseo (hBMMSCs) producendo fosfatasi alcalina (ALP) e noduli di calcificazione composti principalmente da idrossiapatite, collagene di tipo I e osteocalcina. Le hAMSCs a differenza delle hBMMSCs costituiscono una fonte di cellule staminali migliore in termini di quantità ottenibile e di accessibilità, grazie ad una minore invasività del prelievo di tessuto, e perciò rendono il tessuto adiposo una sorgente ottimale per l'ottenimento di cellule staminali mesenchimali utilizzabili per i processi di rigenerazione ossea (2). Tali cellule, inoltre, possono essere utilizzate per diversi studi in vitro e costituire un valido modello cellulare per comprendere i meccanismi genetici responsabili delle molteplici malattie genetiche ereditarie riguardanti il metabolismo osseo, quali ad esempio il rachidismo ipofosfatemico X-linked (XLH). La causa principale di tale patologia è rappresentata da un difetto nella proteina codificata dal gene PHEX, gene regolatore del fosfato e membro della famiglia M13 delle zinco metalloproteasi, che gioca un ruolo fondamentale nella mineralizzazione ossea ed è espressa prevalentemente nell'osso e nei denti. La sua espressione durante la mineralizzazione osteoblastica è regolata nel tempo e una perdita di funzione di PHEX causa difetti nella mineralizzazione che consistono in un deficit nell'incorporazione di calcio e nella formazione di noduli mineralizzati (3). Scopo del nostro studio è stato quello di valutare l'osteoinduzione mediante l'analisi dell'attività della ALP in una linea cellulare di AMSCs nominata PA4 proveniente da una bambina di 3 anni affetta da XLH e che ad una precedente analisi molecolare presentava una mutazione in eterozigosi di un sito di splicing del gene PHEX.
Materiali e Metodi: Dal tessuto adiposo della paziente e di un bambino sano sono state allestite due colture primarie di AMSCs, (PA4 e PA9) mediante digestione in collagenasi e successiva dispersione meccanica. Le cellule sono state coltivate in growth medium (GM) così composto: Ham's F12 Coon's modification medium contenente 10% di siero fetale bovino (FBS), basic fibroblasts growth factor (bFGF) 1 ng/ml e 1% di antibiotici. Le cellule sono state differenziate in senso osteoblastico mediante osteogenic medium (OM) così composto: Ham's F12 Coon's modification medium contenente 10% FBS, dexametasone 10nM, β-glicerofosfato 10mM, 2-fosfato ascorbato 50 µg/ml e l'1% di antibiotici. Il ruolo di PHEX nell'osteoblastogenesi è stato valutato nell' intervallo di tempo da 4 a 35 giorni di osteoinduzione mediante analisi quantitativa con metodo fluorimetrico per la ALP e mediante osservazione in microscopia confocale a scansione laser.
Risultati: Sono stati osservati incrementi significati nella produzione di ALP nell'intervallo di tempo da 4 a 14 giorni di induzione rispetto alle cellule coltivate in GM e successivo decremento di tali valori fino a 35 giorni nella linea cellulare patologica PA4. Sono stati osservati incrementi significativi nell'intervallo di tempo da 4 a 28 giorni di induzione rispetto alle cellule coltivate in GM e successivo decremento a 35 giorni nella linea cellulare di controllo PA9. Entrambe le linee cellulari analizzate, PA4 e PA9, coltivate in GM, non hanno mostrato incrementi significativi nell'intervallo di tempo da 4 a 35 giorni di induzione. Analogamente l'osservazione in LSCM ha mostrato un andamento crescente nel tempo del numero di cellule ALP+ in entrambe le linee.
Conclusioni: I nostri risultati preliminari mostrano come nella linea cellulare PA4 il fenomeno dell'osteoinduzione in vitro, nell'intervallo di tempo da 4 a 35 giorni, valutato mediante l'analisi dell'attività enzimatica dell'ALP, abbia un andamento simile a quello della linea cellulare di controllo PA9, pur evidenziando un decremento anticipato nel tempo nella produzione dell'ALP nella linea PA4 rispetto alla linea PA9.

BIBLIOGRAFIA

1) Hicok KC. et al.,"Human adipose-derived adult stem cells produce osteoid in vivo". Tissue Eng. 2004 Mar-Apr;10(3-4):371-80.
2) Nardone V. et al., "Osteodifferentiation of human preadipocytes induced by strontium released from hydrogels". Int J Biomater. 2012;2012:865291.
3) Blydt-Hansen TD. et al., "PHEX expression in parathyroid gland and parathyroid hormone dysregulation in X-linked hypophosphatemia". Pediatr Nephrol. 1999 Sep;13(7):607-11.

UTILIZZO DI MIDOLLO OSSEO AUTOLOGO ARRICCHITO DI CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI IN CAMPO ORTOPEDICO: VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA IN TERMINI DI RESA CELLULARE E RISULTATI CLINICI

S. Ciuffi[1], C. Carulli[2], S. Fabbri[1], R. Zonefrati[1], G. Galli[1], R. Civinini[2], E. Luzi[1], F. Marini[1], M. Innocenti[2], M.L. Brandi[1]

[1]Dipartimento di Medicina Interna, Università di Firenze; [2]Dipartimento di Scienze Chirurgiche Specialistiche, Università di Firenze

Introduzione: Lesioni ossee, sia di natura traumatica che patologica, e i loro esiti comportano una riduzione della qualità della vita dovuta sia alla presenza di dolore che alla riduzione della capacità funzionale individuale. Nei casi più gravi è necessario ricorrere alla chirurgia, la quale sempre più spesso si avvale di costrutti biongegnerizzati per garantire o rendere più rapida la guarigione. L'ingegneria tissutale è un campo interdisciplinare che applica i principi dell'ingegneria e delle scienze biologiche allo sviluppo di sostituti biologici per ristabilire o migliorare la funzione di tessuti e organi danneggiati, attraverso la combinazione di specifici biomateriali, cellule staminali e fattori di crescita (GF). Attualmente in commercio esistono svariati biomateriali e dispositivi per ottenere GF in risposta alle diverse esigenze terapeutiche, mentre la fonte più comunemente utilizzata per reperire cellule staminali mesenchimali (MSCs) è rappresentata dal midollo osseo (BM). Lo scopo di questo lavoro è valutare l'efficacia del metodo di arricchimento del midollo osseo (MO) in MSCs sia in termini di resa cellulare che di esiti clinici.
Materiali e Metodi: Presso la Clinica Ortopedica dell'Università di Firenze abbiamo selezionato 30 pazienti, 19 maschi e 11 femmine, con un'età media di 51.3 anni (intervallo: 21-83), affetti da svariate patologie accomunate da un deficit osseo locale o da esiti di frattura non consolidata o in ritardo di consolidazione. Le condizioni da cui erano affette risultavano: esiti di pregressa Protesi Totale di Anca (7 casi), necrosi della testa femorale (4 casi), artrosi monocompartimentale di ginocchio (8 casi), pseudoartrosi in pregressa frattura (7 casi) o ritardo di consolidazione (2 casi); frattura periprotesica in locale scarsa qualità ossea (1 caso).
A ciascun paziente sono stati prelevati 32 mL di MO dalla cresta iliaca omolaterale e raccolti in 4 provette Regen THT®. Le cellule mononucleate (MNCs) sono state separate direttamente in sala operatoria mediante centrifugazione in gradiente di densità e innestate nel sito da trattare isolatamente (per diretta iniezione percutanea) o in un composito costituito da chips ossee omologhe (da banca dei tessuti) e fattori di crescita di origine piastrinica autologa. 8 mL di MO, ottenuto e trattato come sopraindicato, è stato utilizzato per le analisi di resa cellulare. In laboratorio il campione è stato stratificato su gradiente di Lymphocyte Separation Medium (Lonza) e centrifugato a 1000xg per 30 minuti. Le MNCs così isolate sono state seminate in terreno di crescita (GM) Ham's F12 modificato secondo Coon addizionato con FBS 10%, penicillina 100 IU/mL, streptomicina 100 µg/mL. Come sistema di confronto è stato utilizzato un campione di MO di 8 mL, prelevato come sopraindicato ma non concentrato, bensì trattato secondo le sopracitate procedure di laboratorio. 48 ore dopo la semina sono state contate le cellule adese, corrispondenti alle MSCs, direttamente sul supporto di crescita mediante conteggio delle cellule presenti in n. 30 campi oculari scelti mediante un'apposita grigliatura standardizzata. Tutti i pazienti sono stati valutati pre- e post-operatoriamente in base alla diagnosi e al trattamento. Sono stati valutati i parametri relativi ai sintomi e alla capacità funzionale, mediante scale a punteggio dedicate. Inoltre sono state proposte radiografie standard prima e dopo l'intervento chirurgico ad intervalli stabiliti. Valutazioni cliniche e radiografica sono state effettuate a 1, 3 e 6 mesi nel postoperatorio (per i casi di necrosi, di esiti di frattura e di frattura periprotesica) o a 3, 6, 12 mesi e successivamente a cadenza annuale, per le revisioni di protesi di anca e di ginocchio. Eventuali complicanze sono state registrate nel periodo perioperatorio e al follow-up.
Risultati: Sono state preparate 30 linee cellulari ottenute da campioni di aspirati midollari sottoposti a procedura di arricchimento di MSCs mediante dispositivo Regen Kit® e altrettante linee cellulari di controllo. Ognuna delle 60 linee ottenute è stata sottoposta a conta cellulare 2 giorni dopo la semina, prima cioè che le cellule iniziassero a dividersi, evitando pertanto una sovrastima del numero totale di cellule. I nostri risultati indicano che non vi sono differenze significative tra il numero totale di MSCs ottenute dai campioni di aspirato midollare concentrati con dispositivo Regen Kit® e quello dei campioni di controllo. Questo dato evidenzia che la metodica di concentrazione comporta una trascurabile perdita cellulare. Il numero totale di MSCs per mL nei campioni concentrati è pari a 9384±3823 con range da 1920 a 17600. Risulta invece che il numero di MSCs per mL presente nei campioni di midollo osseo concentrato è circa 8 volte maggiore di quello presente nei campioni di controllo, che simulano i campioni di aspirato midollare preconcentrazione. Tutti i pazienti sono guariti dalla necrosi della testa femorale e dagli esiti di frattura. Tutti i soggetti trattati con revisione di protesi hanno dimostrato una perfetta integrazione senza recidiva della mobilizzazione delle componenti. I punteggi relativi ai sintomi e alla funzione hanno dimostrato un incremento statisticamente significativo, confermando la validità teorica delle procedure proposte.
Conlusioni: Questo studio descrive come il dispositivo Regen Kit® renda possibile arricchire di MSCs il MO prelevato dai pazienti per l'autotrapianto, garantendo una resa decisamente elevata sia in termini di numero totale di MSCs ottenute, che di incremento del numero di MSCs per mL dopo concentrazione, assicurando al tempo stesso una trascurabile perdita di MSCs. Alla luce dei risultati clinici, seppur con una casistica ancora esigua, è ragionevole pensare che le procedure di

innesto di concentrati midollari, diretto o in associazione con sostituti ossei e fattori di crescita rappresenta una delle più semplici e valide alternative ad oggi disponibili. I vantaggi teorici sono stati a breve termine confermati, in particolare in termini di guarigione (sempre raggiunta in tutti i casi trattati), di integrazione ai tessuti ospiti (in ambito protesico) e di rapidità di azione (nell'ambito dei ritardi di consolidazione o delle pseudoartrosi) rispetto alla tempistica classica.
Le prospettive future sono quelle di valutare le capacità osteogeniche di tali cellule esaminando l'espressione di marker fenotipici e genici caratteristici della linea osteoblastica, dimostrando così non solo empiricamente ma secondo i rigidi criteri del metodo scientifico che l'impiego di MSCs è riproducibile, efficace e privo di effetti collaterali anche a lungo termine.

COLTURE CELLULARI DI PREADIPOCITI PER STUDIARE IL RUOLO DI PHEX NEL PROCESSO DI MINERALIZZAZIONE DELLA MATRICE EXTRACELLULARE

A. Gozzini[2], L. Masi[1], S. Sorace[1], I. Tognarini[1], G. Galli[1], S. Ciuffi[1], F. Franceschelli[1], A. Tanini[1], F. Torricelli[2], M. L. Brandi[1]
[1]SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo, AOU Careggi, Firenze, Italia; [2]SOD Diagnostica Genetica, AOU Careggi, Firenze, Italia

Il rachitismo ipofosfatemico X-linked (XLHR) (OMIM 307800), è una malattia genetica a trasmissione dominante legata al cromosoma X. E' la forma prevalente di rachitismo ereditario e la sua incidenza è stata valutata tra 1:10000 e 1:100000, ma il rapporto 1:20000 sembra essere il più frequentemente citato. La patologia si presenta in genere con un quadro di scarsa crescita (bassa statura), che si manifesta durante i primi due anni di vita, con alterazioni strutturali dell'apparato osteo-articolare (incurvamento degli arti inferiori, osteomalacia e rachitismo) e dei denti. E' caratterizzata da ipofosfatemia con iperfosfaturia, normocalcemia e normali livelli ematici di paratormone, e con valori di vitamina D che possono essere normali o ridotti. Caratteristica distintiva del XLHR è la presenza di lesioni compatibili con una ridotta mineralizzazione ossea periosteocitica in sede corticale a livello dell'apparato scheletrico.
E' ormai noto che il XLHR nell'uomo ed in particolari modelli murini è causato da mutazioni inattivanti del gene PHEX/Phex localizzato sul braccio corto del cromosoma X (locus Xp22.11), un gene regolatore del fosfato con omologia per le endopeptidasi sul cromosoma X. PHEX codifica una glicoproteina di membrana di tipo II, appartenente alla famiglia M13 delle Zn-metalloendopeptidasi, di 749 amminoacidi che è espressa principalmente dalle cellule del tessuto mineralizzato a livello di osteoblasti, osteociti ed odontoblasti, ma non a livello renale. Sebbene non sia noto l'esatto ruolo fisiologico di PHEX, l'omologia di questa endopeptidasi con la famiglia M13 delle Zn-metalloendopeptidasi ne suggerisce un ruolo nella regolazione delle attività di peptidi extracellulari che agiscono in modo autocrino, paracrino e/o endocrino nel controllo del riassorbimento renale di fosfato e della mineralizzazione scheletrica. Mutazioni inattivanti di PHEX portano ad effetti a livello distale renale (con l'accumulo di un fattore fosfaturico circolante secreto responsabile della perdita renale di fosfato) e all'accumulo nell'osso e nei denti di peptidi contenenti il motivo ASARM (acidic serine- and aspartate-rich motif) che inibiscono la mineralizzazione e che sono derivati dal taglio proteolitico di proteine legate alla matrice minerale della famiglia SIBLING (small, integrin-binding ligand N-linked glycoproteins). Quest'ultima osservazione suggerisce un effetto di PHEX diretto, locale sulla matrice. Ad oggi, nel sito dedicato alla raccolta delle variazioni nucleotidiche del gene PHEX (http://www.phexdb.mcgill.ca/), la maggior parte delle quali sono state trovate in pazienti affetti da XLHR, sono state descritte circa 300 mutazioni che causano perdita di funzione. Nel presente studio abbiamo decritto una mutazione presente in eterozigosi a livello del sito donatore di splicing dell'introne 9 (IVS9+1G>T o c.1079+1G>T) di PHEX, identificata in una bambina di 3 anni affetta da XLHR.
Il nostro scopo è stato quello di studiare l'effetto di tale mutazione sul processo di splicing e sulla differenziazione osteogenica di cellule staminali mesenchimali isolate da tessuto adiposo sottocutaneo (ADSCs) della paziente, cioè preadipociti, cellule multipotenti, inducibili in senso osteogenico. Dal tessuto adiposo della paziente e di un soggetto di età comparabile, non affetto da patologie del metabolismo minerale e osseo, sono state allestite due colture primarie di ADSCs, successivamente indotte in senso osteogenico. Dati preliminari indicano che la mutazione causa l'inclusione parziale o totale dell'introne 9 nel mRNA maturo e la sintesi di una proteina tronca probabilmente degradata a livello intracellulare. L'analisi immunocitochimica di PHEX evidenzia un mosaicismo cellulare di espressione della proteina dovuto all'inattivazione casuale di un cromosoma X ed alla conseguente trascrizione di un solo allele di PHEX. Il pattern d'inattivazione del cromosoma X (XCIP) studiato a livello della coltura primaria, e del tessuto adiposo e del sangue periferico mediante l'analisi del recettore degli androgeni (AR o HUMARA) è risultato casuale.
Il ruolo di PHEX nell'osteoblastogenesi e nel processo di mineralizzazione è stato valutato dopo 14 giorni di induzione ostegenica attraverso l'analisi dell'attività della fosfatasi alcalina (ALP), della mineralizzazione e della sintesi e distribuzione delle proteine della matrice extracellulare, osteopontina (OPN), osteocalcina (OCN) e collagene di tipo I alfa 1 (COLIA1). Entrambe le linee cellulari erano altamente positive alla colorazione per ALP e capaci di depositare matrice mineralizzata. Tuttavia, nelle cellule mutate era presente un difetto di mineralizzazione per cui la matrice calcificata era alterata e non organizzata in noduli compatti e non aderente alle cellule.
L'analisi LSCM ha mostrato che l'induzione osteogenica determinava la formazione di fibrille extracellulari di COLIA1 in modo simile in entrambe le linee cellulari, un incremento dell'espressione di OPN solo nella linea normale e la sintesi ex novo di OCN con differente localizzazione nelle due linee.
Nonostante la parziale espressione della mutazione dovuta all'inattivazione casuale del cromosoma X, i dati ottenuti indicano che l'attività di PHEX è necessaria per una corretta formazione dell'osso e controlla la mineralizzazione della matrice extracellulare probabilmente attraverso la regolazione della sintesi e della deposizione delle proteine della matrice ossea.

INCIDENZA DELLE RIFRATTURE GERIATRICHE DI FEMORE IN TOSCANA DAL 2006 AL 2011: RISULTATI DELLE ANALISI PER LA FASE RETROSPETTIVA DEL PROGETTO TARGET DELLA REGIONE TOSCANA

P. Piscitelli[1], S. Parri[1], M. L. Brandi[1]
[1]Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Firenze

Obiettivi: Nostro obiettivo era quello di valutare l'incidenza di rifratture di femore nella popolazione anziana in Toscana dal 2006 al 2011.
Metodi: Abbiamo ricavato dall'archivio informatico delle schede di dimissione ospedaliera della Regione Toscana il numero di rifratture di femore occorse nello stesso anno della frattura principale in soggetti di età superiore a 65 anni. **Risultati:** Partendo dai ricoverati nel 2006, si verificavano 1592 rifratture nel quinquennio successivo. Nel corso dello stesso anno del primo evento fratturativo si registravano circa 50-70 rifratture. Il numero di rifratture femorali presentava un picco nell'anno successivo alla prima frattura (tra 101 e 124), mentre a due anni di distanza dal primo ricovero si osservavano 78-87 rifratture. Il rischio di prima rifrattura persisteva a distanza di 5 anni (sebbene il dato fosse valutabile solo per i soggetti fratturati per la prima volta nel 2006). Pressoché irrilevanti i dati sulla seconda rifrattura.
Conclusioni: Esisteva un rapporto diretto tra numerosità delle fratture e delle rifratture. Si è osservato inoltre come le rifratture nell'anno si mantenevano numericamente costanti con l'eccezione dell'anno 2010 (in cui si registrava un incremento correlato presumibilmente ad eventi atmosferici nevosi). Si auspica che il Progetto TARGET della Regione Toscana possa contribuire a ridurre il numero delle rifratture femorali.

Toscana 2006-2011

Anno di ricovero	1ª Frattura	1ª rifrattura	2ª rifrattura
2006	5706	50 (da prime fratture 2006)	
2007	5431	172 (da prime fratture 2006-2007)	
2008	5565	235 (da prime fratture 2006-2008)	3
2009	5565	322 (da prime fratture 2006-2009)	4
2010	5843	374 (da prime fratture 2006-2010)	7
2011	5843	424 (da prime fratture 2006-2011)	1

TEMPI E MODALITÀ DI ACCESSO AL PRONTO SOCCORSO PER PAZIENTI CON UNA FRATTURA DA FRAGILITÀ: DIFFERENZE TRA NORD CENTRO E SUD ITALIA

P. Gravina, C. Palladino, S. Miranda, R. E. Di Rauso, R. Gimigliano, G. Iolascon
Dipartimento di Scienze Medico-chirurgiche,Seconda Università degli Studi di Napoli responsabile Prof. Raffaele Gimigliano.

Introduzione: L'osteoporosi è un disturbo cronico caratterizzato da una diminuzione della massa ossea e deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo che conduce ad un incremento del rischio di fratture da fragilità. Le fratture dell'estremo distale del radio, dell'estremo prossimale dell'omero ,vertebrali e dell' estremo prossimale del femore sono le più comuni ed in particolare le fratture del femore sono considerate la complicanza più grave. Per tutte le fratture da fragilità l'evento caduta è ritenuto il maggiore responsabile. Tra gli individui che incorrono in una caduta a cui consegue una frattura, i tempi e le modalità di accesso al pronto soccorso variano molto. Scopo del nostro studio è valutare queste differenze in accordo con i dati provenienti dal nord, centro e sud Italia.
Materiali e Metodi: Durante il 2011 abbiamo condotto una survey nazionale epidemiologica denominata INDACO 3, patrocinata dalla S.I.O.T. , che coinvolgeva 95 centri traumatologici italiani. Abbiamo chiesto ad ogni centro di raccogliere i dati su pazienti con più di 55 anni di età che avevano una frattura da fragilità. Ad ogni paziente è stato somministrato un questionario che includeva domande su diversi aspetti anamnestici: età, sesso, motivo della visita, tipo di frattura, tempo trascorso dalla caduta all'arrivo in pronto soccorso, modalità di accesso (risorse proprie o ambulanza).
Risultati: Di 1803 pazienti reclutati, la maggior parte erano donne (80,74%). L'età media era di 76,38 anni (DS ± 9,12). Il BMI medio era di 25, 72 Kg/m² (DS ± 3,97). Le percentuali di pazienti che hanno subito una frattura di femore e raggiungevano il pronto soccorso con l'ambulanza erano rispettivamente del 92%, 87% e 84% nel nord, centro e sud Italia; invece per i pazienti con fratture di polso le percentuali erano rispettivamente pari al 20%, 15% e 7% nel nord, centro e sud Italia. La maggior parte dei pazienti raggiungeva il pronto soccorso entro le prime 12 ore, indipendentemente dalla sede della frattura e dall'area geografica.
Conclusioni: I dati mostrano che i pazienti con fratture di femore e multiple arrivano al pronto soccorso più frequentemente in ambulanza ed entro 12 ore. I soggetti con fratture di omero e polso, che hanno maggiore probabilità di non essere diagnosticate, si recano al pronto soccorso con i propri mezzi ed entro le 12 ore. I dati non mostrano differenze significative tra nord centro e sud Italia.

Bibliografia
1.WHO Technical Report Series, No. 843. Assessment of fracture risk and its application to screening for post-menopausal osteoporosis. Geneva: World Health Organization; 1994.
2.Cummings SR, Melton J III. Epidemiology and outcome of osteoporotic fractures. Lancet 2002; 359: 1761-1766.

	NUMERO PAZIENTI	MEZZI PROPRI	AMBULANZA
NORD	505	40,2%	59,8%
CENTRO	721	42,71%	57,29%
SUD	577	48,18%	51,82%

	MEZZI PROPRI	AMBULANZA	MEZZI PROPRI	AMBULANZA	MEZZI PROPRI	AMBULANZA
ENTRO 1 h	46,88%	46,02%	49,67%	57,39%	64,74%	48,16%
ENTRO 12 h	44,82%	48,34%	46,98%	36,96%	29,49%	47,15%
ENTRO 24h	4,92%	1,65%	3,19%	4,35%	3,99%	3,01%
DOPO 24h	6,89%	3,97%	4,22%	1,09%	2,15%	1,67%

PROGETTO "FRACTURE UNIT": RISULTATI PRELIMINARI DELL'A.O. S.MARIA DELLA MISERCORDIA DI PERUGIA

E. Zampi[1], N. Ciprietti[2], M. Baroni[1], E. Zengarini[1], A. Elmo[1], E. Spagnolo[1], G. Rinonapoli[2], C. Ruggiero[1]
[1]Istituto di Gerontologia e Geriatria, Università degli Studi di Perugia, [2]Istituto di Ortopedia e Traumatologia, Università degli Studi di Perugia.

Il progetto "Fracture Unit" è uno studio clinico di intervento di tipo multicentrico che coinvolge sei centri distribuiti sul territorio nazionale. Lo studio si propone i seguenti obiettivi:
- incrementare il numero di pazienti con frattura di femore per i quali viene attivato un percorso diagnostico-terapeutico specifico che includa indagini di approfondimento bioumorali e strumentali e prescrizione della terapia antifratturativa più appropriata;
- valutare l'aderenza alle indicazioni terapeutiche a distanza di 6 e 12 mesi.
Paziente di elezione per lo studio è il soggetto ultra64enne ricoverato ed operati per frattura di femore prossimale da fragilità presso SC Traumatologia dell'Azienda Ospedaliera di Perugia. L'implementazione della "Fracture Unit" si è basata su una stretta collaborazione tra specialisti ortopedici e specialisti geriatri, in qualità di responsabili dell'inquadramento clinico e di esperti delle malattie del metabolismo osseo.
Lo studio ha previsto:
- una prima fase di tipo retrospettivo, in cui sono state visionate le cartelle cliniche di 102 partecipanti ricoverati nel periodo Gennaio-Marzo 2011, quando non era stata implementata la Fracture Unit;
- un seconda fase di costituzione ed implementazione della Fracture Unit (Aprile-Dicembre 2011). Tale fase ha previsto un'iniziale sensibilizzazione e aggiornamento del personale medico ed infermieristico sulle Linee Guida per la diagnosi e trattamento della fragilità scheletrica, e l'attivazione di specifici protocolli clinici di tipo diagnostico-terapeutico;
- una terza fase di tipo prospettico (Gennaio-Marzo 2012) in cui in un campione di 110 partecipanti sono stati rilevati gli indicatori di efficacia dell'implementazione della Fracture Unit.
Tutti i partecipanti allo studio sono stati sottoposti a follow-up telefonico mirato a valutare l'aderenza al trattamento e gli esiti del trattamento. L'analisi dei dati ha previsto l'effettuazione di statistiche descrittive e di confronto tra i soggetti arruolati nel 2011 e quelli nel 2012, nonché una stima del rischio relativo di cadute e rifratture a 12 mesi nei soggetti arruolati nel 2011.
Gli anziani con frattura da fragilità sono prevalentemente donne (80% sia nel 2011 che nel 2012) ultra80enni in trattamento antifratturativo rispettivamente nel 14% nel 2011 e 10% dei casi nel 2012.
Nel 2011, nessun soggetto era stato sottoposto ad indagini bioumorali di primo livello e solo al 4% era stato consigliato un inquadramento diagnostico-terapeutico alla dimissione.
Nel 2012, ben il 55% di soggetti ha effettuato indagini bioumorali ed al 57% è stato programmato un inquadramento diagnostico. L'implementazione dei protocolli diagnostico-terapeutici ha inoltre determinato un incremento del 30% sia della prescrizione di calcio e vitamina D ($p<0.0001$) che di farmaci antifratturativi ($p<0.0001$).
Il 60% dei partecipanti arruolati nel 2011 ha dichiarato buona aderenza al trattamento a 12 mesi. L'incidenza di caduta e di rifrattura a 12 mesi è stata rispettivamente del 27% e del 5%. Stratificando il campione in rapporto all'assunzione di terapia antifratturativa, il RR di frattura da caduta è di 1.5 (IC95% 1.2-5.7) nei soggetti trattati rispetto a RR 10 (IC95% 5.0-20.1) in quelli non trattati. I dati di aderenza al trattamento e l'incidenza di cadute e fratture nel campione di soggetti arruolati nel 2012 sono ancora in corso di definizione e saranno disponibili a novembre p.v.
Il progetto "Fracture Unit" si è dimostrato efficace nell'ottimizzare l'inquadramento diagnostico-terapeutico, nell'incrementare la prescrizione terapeutica antifratturativa e nel ridurre il rischio di ri-frattura di anziani ospedalizzati per frattura di femore quando sottoposti ad adeguato trattamento farmacologico.

IPERSENSIBILITÀ AI METALLI: CONFRONTO FRA PATCH TEST E TEST DI TRASFORMAZIONE LINFOCITARIA

A.M. Carossino, R. Carossino, S. Ciuffi, G.D. Zappoli Thyrion, M. Innocenti, C. Carulli, V. Nardone, R. Zonefrati, G. Galli, M.L. Brandi
S.O.D. Bone and Mineral Metabolism Diseases, Department of Internal Medicine, University of Florence

INTRODUZIONE: L'impianto di protesi articolari è una procedura ormai standardizzata, anche in seguito ai miglioramenti delle tecniche operatorie ed alla produzione di biomateriali con ottime proprietà meccaniche ed osteointegrative.
Tuttavia in ambiente biologico, l'impianto è sottoposto a fenomeni di ossidazione e corrosione con conseguente rilascio di microparticelle. Queste possono indurre reazioni di flogosi cronica ed immunostimolazione, fino a provocare osteolisi periprotesica con scollamento dell'impianto, che rende necessario l'intervento di revisione (1).
Ad oggi non esistono test specifici per la determinazione clinica di ipersensibilità ai metalli, e la diagnosi di intolleranza viene posta dopo anamnesi dettagliata ed esclusione della presenza di infezioni o di evidenze radiologiche di malposizionamento.
Il Patch Test (PT), è usato come standard, anche per la sua semplicità di esecuzione e per i costi contenuti, ma la sua specificità e riproducibilità rimane controversa.
Il test di trasformazione linfocitaria (LTT), che valuta la risposta proliferativa dei linfociti attivati in seguito a contatto con l'antigene, è considerato più sensibile e riproducibile del PT (2).
Scopo di questo studio è confrontare la risposta al PT e all'LTT in pazienti potenzialmente allergici che dovranno essere sottoposti ad intervento di artroplastica.
MATERIALI E METODI: Abbiamo studiato un gruppo di 30 pazienti con storia clinica di allergia o pregresse reazioni di ipersensibilità e un gruppo di 8 soggetti di controllo.
Tutti i pazienti, dopo anamnesi, valutazione radiologica e test ematici, sono stati invitati a compilare un questionario contenente dati generali, allergie note (metalli, farmaci, alimenti, cosmetici, gioielli), esposizione lavorativa a metalli, presenza di protesi articolari e dentarie, tatuaggi, piercing, orecchini, ecc.
Su ogni paziente è stato eseguito un Patch Test, secondo procedure standard, per la valutazione di metalli normalmente presenti nelle protesi articolari. La striscia contenente concentrazioni note di allergene (Cobalt Chloride 1%, Nickel Sulfate 5%, Potassium Dichromate 0.5%, and Chromium III) viene applicata nella parte alta del dorso. La lettura viene effettuata dopo 48 e 72 ore, ed il risultato riportato sulla base di classificazioni standard ("-", "+", "++", "+++" "+/-").
I campioni di sangue periferico per l'LTT, sono stati raccolti, dopo ottenimento del consenso informato, e la proliferazione è stata valutata tramite incorporazione di timidina triziata (3H-TdR).
Cellule mononucleate, isolate mediante separazione su gradiente di densità e risospese in apposito terreno di coltura, sono state incubate, in assenza ed in presenza di concentrazioni scalari (da 1 a 0,01mM) di Cromo (Cr), Nickel (Ni), Titanio (Ti), Cobalto (Co), Molibdeno (Mo). Come controllo positivo è stata utilizzata la fitoemagglutinina, mitogeno policlonale capace di indurre proliferazione linfocitaria. Durante le ultime 12 ore di incubazione è stato aggiunto 1μCi di 3H-TdR. L'incorporazione è stata misurata in CPM (conte per minuto), ed i risultati espressi come Indice di Stimolazione.
RISULTATI E CONCLUSIONI: Nei soggetti normali di controllo sia il PT che l'LTT hanno dato risultato negativo.
Per quanto riguarda il PT sui 30 pazienti esaminati, il 53% è risultato sensibile ad almeno uno dei metalli testati, ed il 23% reattivo a più di un metallo. La sensibilità al Ni è stata rilevata nel 43% dei casi, al Co (20%) ed al Cr (7%).
E' risultato negativo il 33% dei pazienti, e dubbio il 13%.
Per quanto riguarda l'LTT: sui 30 casi considerati è risultato positivo il 53%, e negativo il 47%.
La sensibilità al Ni è stata rilevata nel 50% dei casi, seguita da Cr (20%) e Co (13%).
Per quanto il dato della positività nei due diversi test risulti uguale, dall'osservazione dei dati nel dettaglio emergono differenze interessanti. Infatti la completa coincidenza (PT-LTT- o PT+LTT+) si verifica nel 23% dei casi, mentre una coincidenza parziale (positività ad almeno uno dei metalli testati) si verifica nel 33% dei casi.
I dati dissonanti (PT+LTT-) e (PT-LTT+) sono ugualmente distribuiti, e rappresentano il 26% del totale.
Un falso positivo nel PT può essere dovuto a concentrazioni troppo elevate di allergene o a presenza di sostanze irritanti, mentre un falso negativo, può essere dovute a concentrazioni troppo basse o a rimozione precoce del test.
In generale, l'LTT sembra più sensibile, capace di rilevare bassi livelli di reattività, permette una quantificazione oggettiva, ed esclude i risultati dubbi.
Noi suggeriamo che almeno nei casi di sospetta o riferita ipersensibilità ai metalli, lo screening preoperatorio preveda oltre alla valutazione clinica, l'esecuzione di PT ed LTT, che possono aiutare nella formulazione della diagnosi e nella decisione del trattamento appropriato.

BIBLIOGRAFIA:
1) Ingham E. et al.: The role of macrophages in osteolysis of total joint replacement. Biomaterials. 2005, 26:1271–86
2) Hallab N. et al.: Metal sensitivity in patients with orthopedic implants. J Clin Rheumatol. 2001, 7:215–218.

L'ATTIVITÀ DI CONSULENZA ORTOGERIATRICA CONTINUATIVA NELL'AZIENDA USL 4 DI PRATO: PRIMI RISULTATI

Antonio V. Mitidieri Costanza; Stefano U. Magnolfi
Unità Operativa di Geriatria dell'Azienda USL 4 di Prato

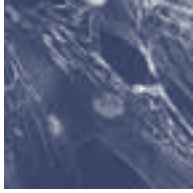
Il fratturato anziano di femore è un caso tipico ed esemplare di paziente che richiede tempestivo trattamento multidisciplinare intraospedaliero e di cure continue alla dimissione.1 Già nel 1969, su JAGS (Journal of American Geriatric Society), si cominciò a parlare di "ortogeriatria", intesa non soltanto come attività multidisciplinare ma come vera e propria alternativa ai tradizionali sistemi di cura.2 Alla base di questa radicale, nuova modalità di approccio all'anziano fratturato sta la Valutazione MultiDimensionale (VMD) che, essendo multiprofessionale e multidisciplinare, se utilizzata nel tempo, può descrivere le traiettorie funzionali e mentali del paziente e delineare il più adeguato processo di recupero per "quello specifico paziente", pur in presenza di precedenti limitazioni funzionali e/o mentali. La frattura di femore è un problema crescente di salute pubblica e che riguarda prevalentemente l'anziano.3

L'intervento ortogeriatrico, per essere efficace, deve includere interventi ospedalieri e sul territorio, in modo da "accompagnare" la persona in tutto il percorso di recupero.

Nella Asl 4 di Prato, l'attività ortogeriatrica è iniziata nel 2003 come consulenze specialistiche su richiesta degli ortopedici in servizio nei tre settori dell'Unità Operativa di Ortopedia. Dal Settembre 2010 è stato organizzato un servizio di consulenza continuativa, con "presa in carico" diretta dell'anziano fratturato (in attesa di intervento oppure già operato o inoperabile). Dal Febbraio 2011 l'attività ortogeriatrica è stata incrementata: la presenza del geriatra nell'Unità Operativa di Ortopedia si è protratta per sei ore consecutive, prevalentemente nelle ore mattutine, dal Lunedì al Sabato. L'osservazione ha permesso di vedere che la fascia di popolazione è elevata (84.82 ± 6.10 anni); prevalente il sesso femminile (68%), soprattutto nelle fasce di età > di 75 anni; motivo del ricovero: per il 77% frattura di femore; il 64% con parziale e totale non autosufficienza; il 43% con disturbi cognitivi da lievi-moderati a gravi.

La differenza di tempo dedicato a questi pazienti, nel confronto fra i primi sei mesi (Settembre 2010-Febbraio 2011) ed i mesi successivi, mostra una prima, iniziale, sensibile, misurabile differenza: la riduzione del tempo di ospedalizzazione, con una degenza media intorno alle 17 giornate (nel primo periodo) e di 13.4 giornate (dal Marzo 2011). Riteniamo che soltanto una "presa in carico" globale del paziente fratturato, con interventi valutativi precedenti il ricovero, durante il ricovero e successivi al ricovero (vedi integrazione con il Medico di Medicina Generale) possa garantire quell'assistenza adeguata a questa fascia così fragile della popolazione.

1.Lancellotti G, Mussi C. L'ortogeriatria: Modalità di attuazione e risultati. G. Geront. 2008;Vol. 56, 5:272-83.
2.Etziony MB. Orthogeriatrics. J Am Geriatr Soc 1969;17:1002-4.
3-Chevalley T, Guilley E, Herrmann FR, Hoffmeyer P, Rapin CH, Rizzoli R. Incidence of hip fracture over a 10-years period (1991-2000): reversal of a secular trend. Bone 2007;40:1284-9.



FRACTURE UNIT: L'ESPERIENZA DI BELLUNO

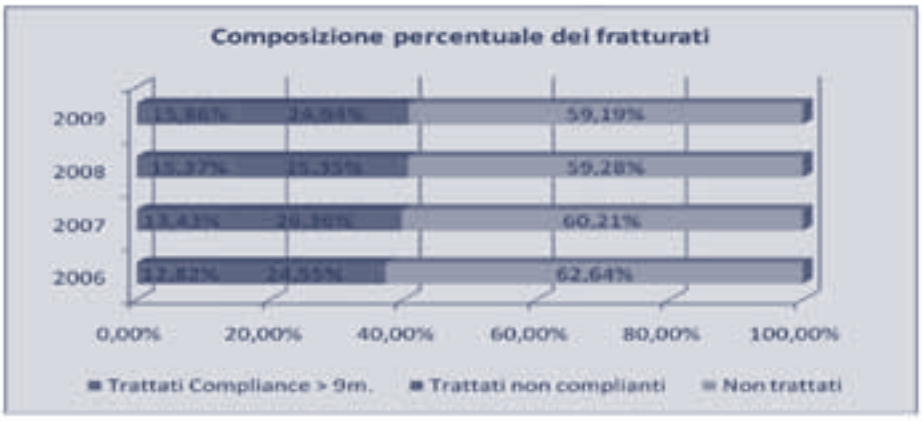
R. Occhipinti
UOA di Geriatria, Ospedale S. Martino, Belluno

Le fratture femorali da fragilità scheletrica rappresentano un evento drammatico per la vita di una persona anziana, con costi sanitari elevati in quanto comportano in ogni caso un ricovero ospedaliero e generalmente un intervento chirurgico seguito da un lungo periodo di riabilitazione. Oltre la metà dei soggetti fratturati non recupera più la capacità di movimento e l'autosufficienza che aveva prima del ricovero e un paziente su 5 muore entro il primo anno dalla frattura femorale; inoltre un terzo delle persone anziane che si fratturano il femore si rifrattura entro 2 anni. E' pertanto necessario dedicare particolare attenzione alla cura e assistenza dei pazienti che hanno subito una frattura femorale e fare in modo che ricevano un adeguato apporto di calcio e vitamina D e che vengano avviati ad una terapia con farmaci di provata efficacia antifratturativa.
Dallo scorso mese di febbraio presso la nostra UOA di Geriatria abbiamo avviato una esperienza di Fracture Unit per la corretta gestione diagnostico-terapeutica di questo tipo di paziente. Nella nostra sezione di Lungodegenza sono stati attivati 5 letti dedicati al trasferimento di pazienti ricoverati in Ortopedia per frattura di femore: il trasferimento avviene previa consulenza specifica del medico specialista del metabolismo scheletrico e riguarda di norma pazienti di età superiore ai 65 anni. Oltre alla collaborazione con la U.O. di Ortopedia, il progetto prevede la collaborazione con la U.O. di Medicina Fisica e Riabilitazione (perché sia attivo un percorso preferenziale per il paziente trasferito dall'Ortopedia in Geriatria in modo da garantire la continuità del trattamento riabilitativo), con la U.O. di Medicina Nucleare (per garantire l'esecuzione di densitometria ossea in tempi brevi) e con la farmacia per il rifornimento di Colecalciferolo, Zoledronato e distribuzione diretta di Teriparatide , Ormone Paratiroideo e Denosumab. Tutti i pazienti ricoverati in Ortopedia per frattura di femore da fragilità scheletrica eseguono esami di 1° livello per la valutazione del metabolismo scheletrico; l'ortopedico chiede consulenza da parte dello specialista del metabolismo scheletrico il quale valuta il paziente e decide il successivo iter diagnostico-terapeutico (trasferimento in lungodegenza, rivalutazione ambulatoriale, affidamento al medico di medicina generale). A tutti i pazienti viene somministrato bolo di vitamina D3 e vengono fornite informazioni sul corretto stile di vita.
Ad oggi questo percorso ha portato alla valutazione di 75 pazienti. Dei primi 56 riportiamo i dati relativi a sesso, età, pregresse fratture, trattamento antifratturativo precedente, destinazione dopo la valutazione. Il sesso femminile è nettamente più rappresentato: infatti ben 42 pazienti erano femmine, contro solo 14 maschi. L'intervallo di età varia da 44 a 98 anni, con una età media di 80 e con una distribuzione spostata verso le decadi più avanzate: 51 su 56 avevano 70 anni o più. Pregresse fratture erano note in 23 pazienti su 56, a fronte del fatto che solo in 6 su 56 fosse in atto un qualche tipo di trattamento con intento antifratturativo. A seguito della valutazione da parte dello specialista del metabolismo scheletrico 28 pazienti sono stati ricoverati in Lungodegenza per continuare il trattamento riabilitativo e completare l'inquadramento diagnostico; gli altri 28 sono invece stati inseriti nel circuito ambulatoriale.
In conclusione il nostro gruppo di pazienti risulta costituito soprattutto da donne, prevalentemente anziane, molte con precedenti fratture da fragilità scheletrica, quindi da pazienti a elevato rischio di frattura, che però non sono state quasi mai identificate come tali, né studiate per l'inquadramento diagnostico della patologia osteofragilizzante e di conseguenza nella maggior parte dei casi non hanno seguito alcun trattamento di prevenzione specifico, neanche la semplice supplementazione con calcio e vitamina D. Il nostro lavoro è solo all'inizio, ma queste prime osservazioni confermano l'opportunità di proseguire e di cercare altre collaborazioni, innanzi tutto con il Pronto Soccorso, in maniera che questo percorso possa essere esteso a tutti i pazienti che presentano fratture da fragilità anche in sede non femorale.

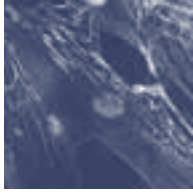
FRATTURE FEMORALI, TRATTAMENTI ANTIFRATTURATIVI E MORTALITÀ NEGLI ANZIANI DI ETÀ COMPRESA TRA 65 E 85 ANNI RESIDENTI IN TOSCANA: RISULTATI DELLE ANALISI PER LA FASE RETROSPETTIVA DEL PROGETTO TARGET DELLA REGIONE TOSCANA

S. Parri[1], P. Piscitelli[1], M. L. Brandi[1]
Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Firenze

Obiettivi. Nell'ambito del Progetto TARGET (Trattamento Appropriato delle Rifratture Geriatriche in Toscana), abbiamo esaminato l'incidenza del tasso di mortalità per frattura femorale nella fase retrospettiva del progetto (anni 2006-2009). Metodi. Abbiamo analizzato dall'archivio informatico delle schede di dimissione ospedaliera della Regione Toscana tutti i pazienti fratturati di femore ultrasessantacinquenni; tale archivio è stato collegato con quelli della spesa farmaceutica per calcolare i dati di compliance terapeutica (Medication Possession Rate, MPR) ai farmaci in Nota AIFA 79 e alle supplementazioni con calcio e vitamina D; infine di è provveduto ad estrarre i dati di mortalità dall'anagrafe assistiti in modo aninimo. Per evitare bias (es. maggiore comorbilità all'aumentare dell'età; eventuale modifica dei comportamenti individuali dovuti a problematiche di decadimento cognitivo; maggiore probabilità di decesso per cause diverse dalla frattura nei grandi anziani) abbiamo limitato la nostra anlisi ai soli pazienti di età compresa tra 65 e 85 anni; tale campione è risultato pari a circa il 56% del totale di tutti i soggetti fratturati ultrasessantacinquenni. Risultati. Il 60% circa dei fratturati di femore non riceve nessuna prescrizione di farmaci antifratturativi in Nota AIFA 79 né supplementazioni con calcio o vitamina D. Il 25% circa riceve terapie o supplementazioni a cui risulta non aderente (compliance <9 mesi), mentre solo il 15% dei pazienti risulta avviato a terapie o supplementazioni con accettabile grado di compliance(>9 mesi).



Per quanto riguarda poi le analisi del tasso di mortalità tra il 2006 ed il 2009 si evidenziano degli andamenti positivi in termini di una costante diminuzione del tasso di mortalità generale per frattura.



INDICATORI DI COMPLIANCE ALLE TERAPIE ANTIFRATTURATIVE IN TOSCANA NEL 2009 E 2010: UNO STUDIO SU DATABASE AMMINISTRATIVI REGIONALI PER IL PROGETTO TARGET DELLA REGIONE TOSCANA

P. Piscitelli[1], S. Parri[1], M. L. Brandi[1]
Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Firenze

Obiettivi. Nell'ambito del Progetto TARGET (Trattamento Appropriato delle Rifratture Geriatriche in Toscana), sono stati analizzati i dati relativi all'uso dei farmaci antifratturativi (inclusi in Nota AIFA 79) in Toscana dal 2009 al 2010 nella popolazione generale. Metodi. Si è proceduto ad estrarre dall'archivio informatico delle schede di dimissione ospedaliera della Regione Toscana tutti i pazienti fratturati di femore ultra-sessantacinquenni per collegarli con gli archivi delle forniture farmaceutiche. Di qui è stato calcolato il numero di confezioni annue abbinate a ciascun paziente fratturato (Medication Possession Rate, MPR) come indicatore di aderenza e persistenza in terapia relativamente ai farmaci antifratturativi inseriti in Nota AIFA 79 a 1, 6 , 9, 12 mesi. I dati sono stati suddivisi per classi di età. Risultati. Nel 2009 erano 90.139 i pazienti trattati con farmaci antifratturativi, dato che saliva a 95.270 pazienti nel 2010. I principali principi attivi utilizzati erano l'Alendronato (29,55%), il Risedronato (21,92%) e lo Stronzio Ranelato (16,03%). A parte alcune eccezioni si osserva un generalizzato incremento delle compliance tra il 2009 ed il 2010 nelle diverse fasce di età, con un incremento medio del 3,3% tra i 60 e i 70 anni; del 3,%4 tra i 70 e gli 80 anni; del 3,6% tra 80 e 90 anni. In tabella si riassumono i valori di MPR dei primi 6 principi attivi usati nel 2010 per le classi di età più rappresentative in termini di prescrizioni. In generale, la MPR ad un anno varia tra il 40% ed il 65%. Conclusioni. La compliance alle terapie antifratturative rimborsate dal SSR Toscano presenta un trend di crescente accettabilità.

Compliance	Age group	% Patients per age group over total pazients	Alendronate	Risedronate	Strontium ranelate	Alendronate + colecalciferol	Ibandronate	Neridronate
		95.270	(26,71% on total patients)	(21,11% on total patients)	(18,19% on total patients)	(17,96% on total patients)	(8,79% on total patients)	(4,56% on total patients)
1 Months	60/70	21,47%	91,60%	92,96%	86,46%	92,21%	92,87%	22,31%
	70/80	37,02%	92,83%	93,64%	86,71%	92,86%	93,05%	25,18%
	80/90	28,95%	92,94%	93,07%	84,33%	91,05%	92,43%	25,53%
6 Months	60/70	21,47%	69,93%	75,49%	55,66%	70,28%	73,64%	0,00%
	70/80	37,02%	73,79%	76,37%	54,59%	72,32%	73,81%	0,00%
	80/90	28,95%	73,85%	75,26%	49,33%	70,49%	72,14%	0,46%
9 Months	60/70	21,47%	64,58%	70,36%	49,06%	63,96%	69,04%	0,00%
	70/80	37,02%	68,90%	71,87%	47,50%	67,31%	69,01%	0,00%
	80/90	28,95%	69,27%	71,19%	42,77%	65,19%	67,39%	0,28%
1 Year	60/70	21,47%	58,38%	65,73%	42,49%	58,33%	64,86%	0,00%
	70/80	37,02%	63,18%	66,90%	40,67%	61,52%	64,83%	0,00%
	80/90	28,95%	63,70%	66,26%	35,86%	59,43%	62,39%	0,00%

COMPLIANCE ALLE TERAPIE ANTIFRATTURATIVE NEI FRATTURATI DI FEMORE IN TOSCANA: RISULTATI DI UN'ANALISI SU DATABASE AMMINISTRATIVI REGIONALI DAL 2007 AL 2010 PER IL PROGETTO TARGET

P. Piscitelli[1], S. Parri[1], M. L. Brandi[1]
Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Firenze

Obiettivi. Nell'ambito del Progetto TARGET (Trattamento Appropriato delle Rifratture Geriatriche in Toscana), abbiamo analizzato i dati relativi all'uso dei farmaci in Nota AIFA 79 negli anziani con frattura di femore in Toscana dal 2007 al 2010. Metodi. Abbiamo estratto dall'archivio informatico delle schede di dimissione ospedaliera della Regione Toscana tutti i pazienti fratturati di femore ultra-sessantacinquenni per collegarli con gli archivi delle forniture farmaceutiche. Di qui è stato calcolato il numero di confezioni annue abbinate a ciascun paziente fratturato (Medication Possession Rate, MPR) come indicatore di aderenza e persistenza in terapia relativamente ai farmaci antifratturativi inseriti in Nota AIFA 79. I dati sono stati suddivisi per classi di età. Sono stati dettagliati i dati di persistenza in terapia per principio attivo, per anno e per fascia di età. Risultati. La percentuale dei pazienti trattati sul totale dei fratturati è rimasta costante attestandosi intorno al 22%. La popolazione dei pazienti fratturati trattati con farmaci in Nota 79 sta progressivamente invecchiando: la classe di età 80-90, che rappresenta più del 50% del totale dei pazienti, evidenzia un trend in crescita, mentre la classe di età 70-80 (che rappresenta circa il 30% dei trattati) mostra una sensibile riduzione. Solo il 20-30% circa dei pazienti fratturati di femore settantenni mostra ad un anno un MPR accettabile alle principali terapie antifratturative prescritte. Il dato è peggiore (15-20%) negli ultraottantenni, che rappresentano la maggioranza dei fratturati. Conclusioni: la compliance dei fratturati di femore alle terapie antifratturative è scarsa nel 70-80% dei pazienti.

Compliance	Age groups	Alendronate		Risedronate		Strontium ranelate		Alendronate + colecalciferol		Ibandronate	
		Number of patients	on total patients	Number of patients	on total patients	Number of patient	on total patients	Number of patients	on total patients	Number of patients	on total patients
		237	17,70%	312	23,30%	449	33,53%	195	14,56%	82	6,12%
1 Months	60/70	15	100,00%	21	100,00%	30	100,00%	15	100,00%	11	100,00%
	70/80	73	100,00%	101	100,00%	134	100,00%	57	100,00%	31	100,00%
	80/90	130	100,00%	160	100,00%	231	100,00%	102	100,00%	33	100,00%
3 Months	60/70	15	60,00%	21	61,90%	30	78,26%	15	40,00%	11	63,64%
	70/80	73	68,49%	101	78,22%	134	73,79%	57	77,19%	31	74,19%
	80/90	130	57,69%	160	63,75%	231	73,86%	102	56,86%	33	51,52%
6 Months	60/70	15	46,67%	21	47,62%	30	81,25%	15	26,67%	11	64,00%
	70/80	73	52,05%	101	64,36%	134	62,12%	57	50,88%	31	58,06%
	80/90	130	42,31%	160	45,63%	231	63,06%	102	46,08%	33	39,39%
9 Months	60/70	15	33,33%	21	47,62%	30	50,00%	15	20,00%	11	54,55%
	70/80	73	38,36%	101	52,48%	134	46,97%	57	38,60%	31	48,39%
	80/90	130	30,00%	160	36,25%	231	43,24%	102	35,29%	33	24,24%
1 Year	60/70	15	13,33%	21	38,10%	30	31,25%	15	20,00%	11	36,36%
	70/80	73	31,51%	101	42,57%	134	24,24%	57	28,07%	31	22,58%
	80/90	130	15,38%	160	23,75%	231	31,53%	102	27,47%	33	15,15%

LIVELLO DI ATTIVITÀ FISICA ED ESPOSIZIONE SOLARE NEI PAZIENTI CON FRATTURE DA FRAGILITÀ

F. Luciano[1], A. Moretti[1], A. Vitale[2], F. Tripodi[3], N. De Gennaro[4], M. Califano[5], S. Gatto[6], G. Iolascon[1]

[1]Seconda Università di Napoli - Dipartimento di Ortopedia e Riabilitazione – Centro Ricerche Osteoporosi e Malattie dell'Osso (C.R.O.M.O).

[2]ASL Na 1 Centro – P.O.Santa Maria del Popolo degli Incurabili – Ambulatorio di Diagnosi e Cura dell'Osteoporosi.

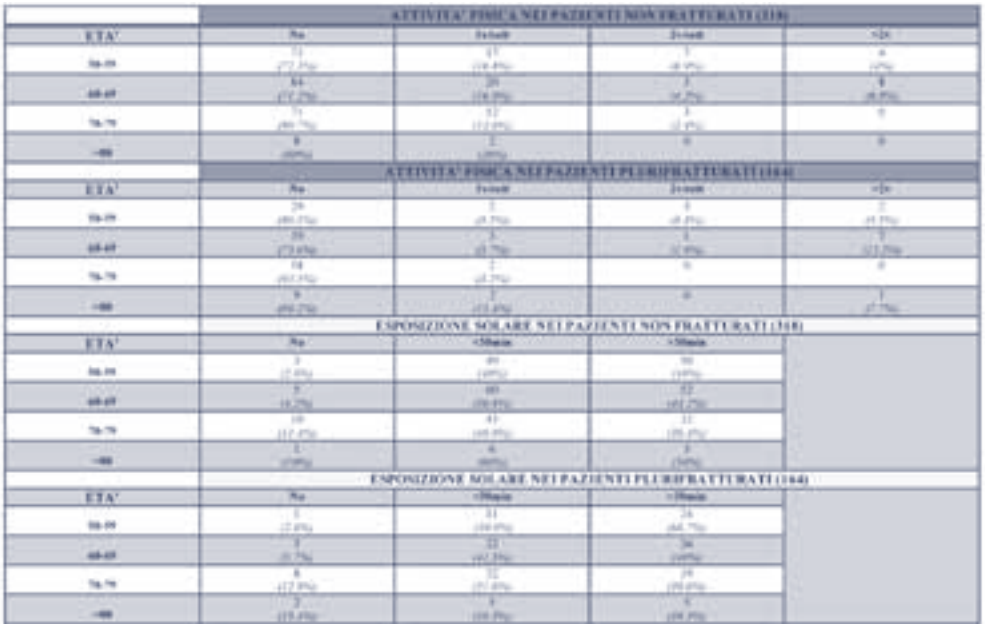
[3]Ospedale Amico "G. Fucito" – U.O.C. Ortopedia e Traumatologia – Servizio Diagnosi, Prevenzione e Cura dell'Osteoporosi.

[4]ASL Ce2 Caserta – Ambulatorio di Ortopedia.

[5]Osp.Ave Grazia Plena – U.O.C. di Geriatria

[6]A.O.U. OO.RR. S.Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona – Struttura Complessa di Chirurgia dell'Apparato Locomotore, Salerno.

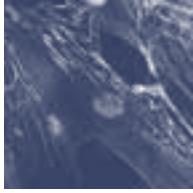
Dati consistenti provenienti da RCTs dimostrano che l'attività fisica può prevenire di almeno l'1% la perdita ossea per anno sia nelle donne in pre che in post-menopausa [1,2,3]. Oltre ad un'alimentazione equilibrata che comprende un corretto apporto alimentare di calcio e vitamina D, l'attività fisica e l'esposizione solare rivestono un ruolo fondamentale nell'ottica di un corretto stile di vita che riduca la perdita di tessuto osseo, il rischio di cadute, e il verificarsi di fratture da fragilità. Lo scopo del nostro studio era di valutare il tempo dedicato all'attività fisica e all' esposizione solare nei pazienti con storia di frattura da fragilità. Abbiamo condotto un'indagine conoscitiva sul territorio della Regione Campania per conto del Gruppo Interdisciplinare per lo Studio delle Malattie Osteoarticolari (GISMOA) coinvolgendo 11 centri specializzati per la cura dell'osteoporosi. Abbiamo chiesto a ciascun specialista di raccogliere dati su pazienti osteoporotici con età >50 anni. A ciascun paziente è stato somministrato un questionario che includeva: domande sulla propria storia clinica, la valutazione del tempo dedicato all'attività fisica e all'esposizione solare prima dell'evento fratturativo ed il numero delle fratture. Delle 845 schede pervenuteci, ne abbiamo escluse 159 sia perché i pazienti non rispondevano ai criteri di inclusione sia perché i dati erano incompleti. Pertanto è stata eseguita un'analisi dei dati su 686 pazienti. L'età media è stata di 66,3 anni (min. 50 anni, max. 87 anni). Del totale dei pazienti 665 (96.9%) erano donne. Di queste, 364 (53.1%) presentavano una storia di frattura da fragilità e 62 (9%) avevano più di una frattura. 158 pazienti presentavano una storia di fratture multiple, di questi 14 (8.53%) dichiaravano di non esporsi al sole; 70 (42.68%) riportavano una esposizione ≤ 30 min al giorno e 74 (45.12%) riportavano un tempo di esposizione ≥ 30 min. 135 (82.31%) dichiaravano di non praticare alcuna attività fisica; 9 (2.47%) una sola volta a settimana; 4 (1.09%) 2 volte a settimana e 10 (2.74%) più di 3 volte a settimana. Dei 190 pazienti con storia di fratture vertebrali, 16 (8.42%) dichiaravano di non avere l'abitudine di esporsi al sole; 76 (40%) ≤ 30 min al giorno e 93 (48.94%) ≥ 30 min al giorno; 147 pazienti (77.36%) non praticavano alcuna attività fisica; 21 (11.05%) una sola volta a settimana; 5 (2.63%) due volte a settimana e 12 (6.31%) più di tre volte a settimana. Dei 15 pazienti con una frattura di femore, 5 riferivano di non esporsi al sole; 5 ≤ 30 min e 5 ≥ 30 min. Solo uno di loro praticava attività fisica per due volte a settimana.



Mettendo a confronto i dati riguardanti il livello di attività fisica della popolazione dei non fratturati rispetto alla popolazione dei fratturati emerge una tendenza da parte di questi ultimi ad una scarsa propensione all'attività fisica specie nella fascia 1 volta/settimana. Altrettanto significativi sono invece i dati emersi circa l'esposizione solare tra i 2 gruppi. Si nota inoltre una riduzione dell'esposizione solare graduale nei pazienti con >70 anni plurifratturati con tendenza all'inversione della durata dell'esposizione solare rispetto alle altre fasce di età. Nella fascia 50-59 anni dei fratturati, il gruppo che si espone >30 min prevale nettamente sugli altri 2 e sul gruppo dei pazienti non fratturati della stessa fascia di età. Tali dati suggeriscono che la popolazione plurifratturata in esame risulta essere maggiormente informata e attenta sul ruolo dell'esposizione solare ai fini di una buona salute dell'osso.
Questi risultati suggeriscono che l'assenza di attività fisica potrebbe giocare un ruolo chiave nella patogenesi delle fratture da fragilità; i dati relativi all'esposizione solare indicherebbero una minore attenzione all'importanza dell'esposizione solare nella prevenzione degli eventi fratturativi nella popolazione osteoporotica non fratturata.

Bibliografia

1. Wolff I., at al, The effect of exercise training programs on bone mass: a meta-analysis of published controlled trials in pre- and post-menopausal women. Osteoporos Int. 1999. 9(1): p.1-12.
2. Wallace, B.A. and R.G. Cumming, Systematic Review of randomized trials of the effect of exercise on bone mass in pre- and post-menopausal women. Calcif Tissue Int, 2000. 67(1): p.10-8.
3. Bonaiuti, D. et al., Exercise for preventing and treating osteoporosis in post-menopausal women. Cochrane Database Syst Rev, 2002(3): p. CD000333.



PERSISTENZA ALLA TERAPIA ANTI-OSTEOPOROTICA IN REGIONE CAMPANIA

A. Capaldo Md[1], V. Orlando[2], S. Cammarota [2], A. Citarella[2], G. Iolascon[1], E. Menditto[2]
[1]Dipartimento Multidisciplinare di Scienze Medico-Chirurgiche Seconda Universita' degli Studi di Napoli; [2]Cirff Centro Interdipartimentale di Ricerca in Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione Università degli Studi di Napoli 'Federico II'

Introduzione: La persistenza è definita come il periodo compreso tra l'inizio e l'interruzione di un trattamento farmacologico (1). Numerosi studi hanno dimostrato come, per una grande varietà di malattie, ed in particolar modo per quelle cronico-degenerative, un'inadeguata persistenza alle terapie prescritte comporti un aumento sia della morbilità che della mortalità. L'osteoporosi rientra tra le condizioni morbose croniche che necessitano di un trattamento prolungato. Dati di letteratura confermano che la persistenza alla terapia farmacologica in questa patologia risulta essere subottimale(2), con conseguenti minori benefici e maggiore rischio di frattura(3). Pochi studi, in Italia, hanno valutato la persistenza in trattamento di tutti i farmaci antiosteoporotici. Di recente, particolare interesse è stato volto all'utilizzo delle banche dati amministrative quale strumento di misurazione indiretta dei livelli di persistenza. Lo scopo del presente studio è l'analisi della persistenza in terapia nei pazienti in trattamento con farmaci per l'osteoporosi attraverso l' utilizzo dei suddetti dati della Regione Campania.
Materiali e Metodi: E' stato condotto uno studio di coorte a partire dai dati di prescrizione farmaceutica della Regione Campania(4). Sono stati estratti tutti i soggetti con età ≥ 40 anni che abbiano ricevuto almeno una prescrizione, nel periodo compreso tra il 1 gennaio 2009 ed il 31 dicembre 2009, e che non abbiano ricevuto prescrizioni nei 365 giorni precedenti l'inizio dello studio (pazienti incidenti) di farmaci per l'osteoporosi: Alendronato (ATCV:M05BA04); Alendronato e Colecalciferolo (ATC V M05BB03; Risedronato (ATC V M05BA07); Ibandronato (ATC V M05BA06); Raloxifene (ATC V G03XC01); Ranelato di stronzio (ATC V M05BX03). Sono stati esclusi tutti i soggetti che, durante l'intero periodo di osservazione, abbiano ricevuto prescrizione di farmaci antineoplastici (ATCIV: L01D). I pazienti sono stati seguiti per un periodo di tempo pari a 12 mesi dalla data di prima prescrizione e la persistenza è stata valutata con il metodo dei gap periodo nel quale il paziente non ha avuto a disposizione il farmaco. Abbiamo definito il paziente non persistente, cioè discontinuo, qualora il gap tra due prescrizioni sia stato superiore a 30 giorni dalla data di fine copertura farmacologica. Per stimare la persistenza è stata condotta un'analisi di sopravvivenza utilizzando il metodo Kaplan-Meier. Inoltre è stata effettuata un'analisi di sensibilità univariata utilizzando il gap, oltre che a 30 giorni, anche a 15 ed a 45 giorni.
Risultati Lo studio di coorte ha incluso 30.348 soggetti di cui 87,2% femmine e12,8% maschi. L'età media del nostro campione è risultata complessivamente pari a 69,1 anni. (68,9 femmine e 70,8 maschi). Dall'analisi eseguita è risultato che il 54,8% dei soggetti è persistente a 3 mesi, il 32,8% è persistente a 6 mesi, il 21,9% è persistente a 9 mesi e solo il 15,9% è persistente a 12 mesi.
Discussione e Conclusioni: Dai dati presenti in letteratura si evidenzia che, nei pazienti osteoporotici, la persistenza in terapia risulta scarsa ed è tra le più basse se confrontata tra quelle per tutti i trattamenti farmacologici cronici. Una persistenza in trattamento inferiore a sei mesi non apporta nessun beneficio terapeutico al paziente osteoporotico. Nel nostro studio si evince che, in Campania, meno di un quarto della popolazione trattata risulta essere persistente ad un anno. Al fine di garantire una continuità terapeutica assistenziale ottimale è necessario definire al meglio quale sia la reale persistenza in terapia con farmaci per l'osteoporosi e quali fattori siano predittivi di persistenza attraverso studi su popolazioni ancora più numerose.

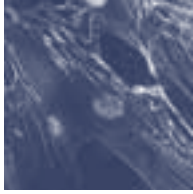
Bibliografia

1) Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. Value Health 2008;11:44–7; 2) Sally W. Wade et al. Medication adherence and fracture risk among patients on bisphosphonate therapy in a large United States health plan. Bone 50 (2012) 870–875; 3) Imaz I, Zegarra P, Gonzalez-Enriquez J, Rubio B, Alcazar R, Amate JM. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int 2010;21:1943–51; 4) Menditto E, Citarella A, Cammarota S, de Portu S, Mantovani L G, Riegler S. Prevalence, incidence and persistence of antidepressant drug prescribing in the Italian general population: retrospective database analysis, 2005-2007. [Abstract] Value in Health 2009; 12 (7): A353.

IL CONTRIBUTO DELL'OSSO CORTICALE E TRABECOLARE ALLA RESISTENZA SCHELETRICA: NUOVE EVIDENZE CLINICHE CON DENOSUMAB

G. Iolascon, R. Napolano, M. Gioia, A. Moretti, F. Gimigliano
C.R.O.M.O. Centro Ricerche su Osteoporosi e Malattie dell'Osso
Dipartmento di Scienze Ortopediche, Traumatologiche, Riabilitative e Plastico-Ricostruttive
Seconda Università di Napoli

L'osso corticale e trabecolare vanno incontro ad un processo continuo ed equilibrato di rimodellamento strutturale con lo scopo principale di preservarne le proprietà biomeccaniche. E' noto, infatti, che tutti i materiali vanno incontro ad un processo di invecchiamento che è caratterizzato essenzialmente da modifiche della rigidità (stiffness), della capacità di assorbire gli stress (toughness) e quindi in ultima analisi della resistenza meccanica (strength).
Il rimodellamento osseo avviene ad opera di unità multicellulari che lavorano in sequenza in determinati microdistretti dello scheletro. In particolare gli osteoclasti procedono al riassorbimento dell'osso mentre gli osteoblasti ne riformano più o meno la stessa quantità immediatamente dopo.
Uno squilibrio in questo processo, che favorisce il riassorbimento osseo, si traduce in una perdita quantitativa di tessuto osseo ed in una alterazione qualitativa della microarchitettura scheletrica, come è possibile vedere in condizioni cliniche quali l'osteoporosi, l'artrite reumatoide e le metastasi ossee.
Attualmente, sono disponibili terapie farmacologiche per prevenire o invertire l'eccessivo riassorbimento osseo attraverso l'inibizione degli osteoclasti. I bisfosfonati azotati costituiscono ancor'oggi il gold standard della terapia anti-riassorbitiva. Essi si legano ai cristalli di idrossiapatite con alta affinità. Il complesso idrossiapatite/bisfosfonato viene fagocitato dall'osteoclasta durante la fase di riassorbimento ed il bisfosfonato azotato, non digeribile dagli enzimi lisosomiali, andrà ad agire inibendo la via metabolica del mevalonato, la stessa che porta alla sintesi del colesterolo endogeno, con blocco della produzione di alcune piccole proteine e conseguente innesco dell'apoptosi dello stesso osteoclasta. In tal modo si realizza una riduzione marcata del riassorbimento osseo, alla quale conseguirà come effetto del coupling, una successiva riduzione dell'apposizione di nuovo osso. Per le caratteristiche farmacocinetiche , i bisfosfonati si distribuiscono elettivamente nelle lacune di riassorbimento presenti soprattutto nell'osso trabecolare, ed in quantità ridotta a livello dell'osso compatto laddove esercitano un'azione quantitativamente inferiore. Per questo motivo i bisofosfonati hanno un'attività antifratturativa minore sul rischio di fratture dell'osso compatto, soprattutto a livello del radio.
Un nuovo approccio, mirato anch'esso alla inibizione dell'attività osteoclastica e quindi del riassorbimento osseo, è rappresentato dalla inibizione del RANKL. Quest'ultimo è uno dei principali mediatori di stimolazione dell'attività degli osteoclasti, ed è essenziale anche per la loro formazione e sopravvivenza. Inoltre, la distribuzione tipica di un anticorpo monoclonale, ne consente l'attività sia a livello dell'osso trabecolare che compatto.
Negli studi controllati con placebo della durata fino a 3 anni, il Denosumab riduce il rischio di frattura della colonna vertebrale, dell'anca e di altre sedi non vertebrali in donne in post-menopausa.
I risultati hanno mostrato una riduzione del rischio relativo di nuove fratture vertebrali del 68% ($p<0,001$) nel gruppo trattato con denosumab nei confronti del gruppo trattato con placebo. Il gruppo trattato presentava inoltre anche una significativa riduzione dell'incidenza di fratture non vertebrali (riduzione del rischio relativo del 20%, $P=0,01$) e di fratture femorali (riduzione del rischio relativo del 40%, $P=0,04$).
Per quanto riguarda la preservazione delle proprietà meccaniche dell'osso nei pazienti sottoposti a terapia con denosumab, alcuni studi hanno mostrato che il farmaco migliora i parametri geometrici che sono associati alla resistenza dell'osso in siti corticali , trabecolari e misti del femore prossimale. Questi risultati sono coerenti con le potenzialità di Denosumab di migliorare la resistenza ossea e le proprietà meccaniche e, infine, con il suo effetto sulla riduzione dell'incidenza di fratture vertebrali e non vertebrali (compreso il radio).



OSTEONECROSI DELLA MANDIBOLA IN UNA PAZIENTE CON ARTRITE REUMATOIDE TRATTATA CON UN AMINOBISFOSFONATO ORALE

L. Longato[1], L. Cavalli[2], G. Marcucci[2], A. Metozzi[2], F. Giusti[2], M. L. Brandi[2], P. Piscitelli[2]
[1]ASL Biella; [2]Dipartimento di Medicina Interna, Università di Firenze

Premessa: L'osteonecrosi della mandibola (ONJ) è stata recentemente descritta dopo somministrazione endovenosa di amino-bisfosfonati a dosaggi utilizzati in pazienti oncologici e – più raramente – in associazione all'assunzione di bisfosfonati orali (BPs). L'osteonecrosi della mandibola correlata all'uso di bisfosfonati orali (BRONJ) può interessare l'osso mandibolare (nel 65% dei casi) o quello mascellare (26%), oppure entrambi contemporaneamente (9%). Obiettivo: Sebbene non sia mai stato definitivamente provato un nesso di causalità tra la patologia e questo tipo di terapie, numerosi dati sperimentali depongono a favore di una possibile associazione tra ONJ e somministrazione endovenosa mensile di bisfosfonati in pazienti oncologici. Dal momento che non esistono piene evidenze a supporto di un nesso di causalità tra l'uso di bisfosfonati orali ed ONJ, riteniamo d'interesse riportare un caso clinico di BRONJ occorso in una donna di 73 anni affetta da artrite reumatoide e pregressa peri-odontite, in terapia con alendronato 70 mg per os una volta a settimana e supplementazione quotidiana con calcio e vitamina D. Risultati: La paziente ha sviluppato un ascesso dentale a livello dell'arcata inferiore, accompagnato da un rilevante aumento degli indici d'infiammazione, che non si sono mai normalizzati nonostante la terapia antibiotica. L'infiammazione conseguente all'esordio di ONJ si associava a un deterioramento a livello sinoviale e ad un peggioramento della funzionalità articolare che si rifletteva in un aumento del numero di articolazioni dolenti con peggioramento del punteggio DAS28 (che passava da 5.46 a 7.07), del dolore (la VAS indicava punteggi che aumentavano da 60 a 90) e della qualità di vita (punteggio HAQ da 1,25 a 2,5). Dopo terapia antibiotica eradicante e curettage chirurgico con impiego di ultrasuoni, è stata proposta alla paziente la sostituzione della terapia con bisfosfonati con il ranelato di stronzio in somministrazione giornaliera. Conclusioni: in pazienti con problematiche di parodonto e malattie reumatologiche, l'uso dei bisfosfonati dovrebbe essere attentamente valutato nei singoli casi.

QUALITÀ E RESISTENZA OSSEA: I VANTAGGI DELL'APPROCCIO OSTEOFORMATIVO

G. Iolascon, G. Di Pietro, A. Capaldo, F. Luciano, L. Frizzi, F. Gimigliano
C.R.O.M.O. Centro Ricerche su Osteoporosi e Malattie dell'Osso
Dipartmento di Scienze Ortopediche, Traumatologiche, Riabilitative e Plastico-Ricostruttive
Seconda Università di Napoli

I farmaci per l'osteoporosi agiscono modificando il rimodellamento osseo attraverso un'inibizione del riassorbimento (antiriassorbitivi) oppure una stimolazione della neoformazione (farmaci anabolici). Il ranelato di stronzio presenta una doppia azione (inibizione del riassorbimento osseo e stimolazione della neoformazione).
Lo stronzio è uno ione bivalente che esercita numerose azioni negli organismi viventi. Nella formulazione di stronzio ranelato (SR) risulta essere un farmaco antiosteoporotico a prevalente attività osteoformatrice caratterizzato da una modalità d'azione peculiare, poiché combina l'effetto di riduzione del riassorbimento osseo con quello di stimolazione della formazione di osso.
Lo stronzio attiva recettori specifici e aspecifici (come quelli per il calcio) presenti in particolare sulle membrane cellulari delle cellule della linea osteoblastica.
Diversi studi sperimentali su modelli animali o su colture cellulari hanno dimostrato che il ranelato di stronzio induce effetti positivi sulla osteoblastogenesi (8-12) e sull'attività degli osteoblasti (13).
L'azione del ranelato di stronzio sugli osteoblasti è mediata dall'attivazione del CaSR con conseguente stimolazione di una cascata di segnali biologici di replicazione e di sopravvivenza per questa linea cellulare. Il ranelato di stronzio aumenta anche l'espressione di OPG e diminuisce quella del RANKL nelle cellule osteoblastiche, indipendentemente dalla fase di differenziazione degli osteoblasti [14, 15].
Recenti studi hanno dimostrato che il ranelato di stronzio attiva il segnale Cn/NFATc1 in osteoblasti, con conseguente aumento della replicazione cellulare, induzione di espressione e l'attivazione di Wnt canoniche e non canoniche ,coinvolte nella osteoblastogenesi. (17).
L'azione osteoformatrice e il conseguente miglioramento dei parametri di struttura ossea ottenuti con SR sono stati recentemente confermati in un grosso studio istomorfometrico comparativo verso alendronato su biopsie ossee (29). In tale studio SR ha dimostrato una capacità di formare osso nuovo significativamente maggiore rispetto ad alendronato, in donne osteoporotiche in postmenopausa, con un effetto aumentato nel periodo tra i 6 e i 12 mesi dall'inizio del trattamento. Dopo 6 mesi, la superficie mineralizzata espressa come percentuale della superficie ossea totale (MS/BS) è risultata 2,94% nel gruppo trattato con SR e 0,20% nel gruppo trattato con alendronato, con una differenza significativa di 2,73% tra i due gruppi ($p < 0,001$). Dopo 12 mesi la differenza tra i due gruppi è risultata ancora più marcata, pari a 4,65% ($p < 0,001$), con valori di MS/BS rispettivamente di 4,91% nel gruppo ranelato e 0,28% nel gruppo alendronato.
Studi preclinici e diversi case report hanno inoltre dimostrato come l'attività osteoformativa di SR produca un miglioramento nei processi di consolidazione delle fratture e di osteointegrazione di impianti, associati ad un miglioramento della microarchitettura ossea.

BASSI LIVELLI DI 25-OH-VITAMINA D IN ADOLESCENTI E GIOVANI ADULTI AFFETTI DA ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG) O DA LUPUS ERITEMATOSUS SISTEMICO (LES)

F. Falcini[1], S. Stagi[2], L. Cavalli[3], G. Carnesecchi[1], F. Bertini[1], L. Masi[3], M. Matucci Cerinic[1], M. L. Brandi[3]
[1]Dipartimento di Medicina Interna, Reumatologia, Università di Firenze, Firenze, Italy,
[2]Unità Pediatrica, Ospedale del Mugello, Firenze, Italy,
[3]Dipartimento di Medicina Interna, Unità di Endocrinologia, Università di Firenze, Firenze, Italy

Background. Numerosi sono i dati disponibili in letteratura sui livelli serici di 25 (OH) D nella popolazione generale, pochi e contraddittori i dati nei soggetti affetti da AIG, scarsi quelli nei pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) giovanile.
Obiettivi. 1. Esaminare i livelli serici di 25 (OH) D in un'ampia coorte di pazienti affetti da AIG e LES giovanile. 2. Per correlare i livelli di 25 (OH) D con l'età di esordio della malattia, durata della malattia, l'attività della malattia, il sesso, la terapia. 3. Confrontare i risultati dei pazienti con quelli di controlli sani.
Pazienti e Metodi. 144 casi di AIG (122 F, 22 M, età media 5,5 ± 7,2 anni, di cui 78 ad insorgenza di tipo oligoartrite, 30 poliartrite, 12 sistemica e 24 entesite-artrite [ERA]), e 46 casi di LES giovanile (38 F, 8 M, età media 16,9 ± 6,8 anni) sono stati studiati previo consenso informato e approvazione del comitato etico. In tutti i pazienti sono stati misurati i livelli serici di 25 (OH) D, paratormone (PTH), calcio, fosforo, fosfatasi alcalina ossea. Cento soggetti sani appaiati per sesso sono stati valutati come gruppo di controllo.
Risultati. Per quanto riguarda i livelli di 25 (OH) D, è stata rilevata una differenza significativa tra i soggetti affetti da AIG o LES giovanile e i controlli, sia nella percentuale dei casi di carenza, sia di livelli subottimali. Tra i pazienti con AIG o lupus eritematoso sistemico giovanile e carenza di vitamina D, rispetto ai controlli con deficit vitaminico è stata rilevata una differenza significativa nella percentuale di soggetti con aumento dei livelli di fosfatasi alcalina ossea e PTH ($p < 0,0001$). Inoltre, i livelli più bassi di 25 (OH) D sono stati trovati nei casi di AIG ad insorgenza sistemica e poliarticolare, rispetto a quelli di tipo oligo ed ERA. Inoltre, i casi di AIG sistemica e poliarticolare hanno mostrato un minore aumento di 25 (OH) D dopo supplementazione rispetto a i casi di AIG oligo, ERA, e ai controlli, con un'alta percentuale di soggetti i cui livelli vitaminici rimangono subottimale ($p < 0,001$). Gli stessi risultati sono stati osservati nei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico giovanile che rimangono carenti in vitamina D, nonostante la supplementazione, in una percentuale elevata. I livelli persistentemente bassi di 25 (OH) D sembrano essere correlati all'attività della malattia, con una maggiore percentuale di mancata risposta alla integrazione nei pazienti con malattia persistentemente attiva.
Conclusioni. I livelli sierici di 25 (OH) D e la percentuale di pazienti "scarsamente responder" alla supplementazione di vitamina D, sembrano correlati all'attività della malattia e al tipo di malattia. Questi risultati preliminari suggeriscono un consumo più elevato e una maggiore richiesta di 25 (OH) D nei pazienti con AIG e lupus eritematoso sistemico giovanile attivi.

VELOCITÀ NEL RIPRISTINO DEI VALORI SIEROLOGICI DELLA CALCIFEDIOLEMIA IN SOGGETTI CON IPOVITAMINOSI D: CONFRONTO FRA DIVERSE MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE E FORMULAZIONE DI VITAMINA D

M. Muratore[1], L. Quarta[1], A. Grimaldi[1], F. Calcagnile[1], D. Costanza[1], S. Frisenda[1], L. Raho[1], C. Mattia[2], E. Quarta[1]
[1]U.O. Reumatologia- P.O. "A. Galateo" San Cesario -Lecce
[2]Laboratorio Analisi- Cittadella Della Salute- Aslle

Oltre il 50% della popolazione italiana presenta una carenza di Vitamina D che comporta un aumento del rischio di caduta e fratturativo. I supplementi di vitamina D sono l'unica, sicura, efficace, fattibile ed economicamente favorevole forma di prevenzione primaria. Il valore soglia ottimale di vitamina D è tra 30 ng/ml e 100 ng/mL. La più comune forma di integrazione alimentare usata oggi è il colecalciferolo o vitamina D3. Secondo le nuove linee guida sulla prevenzione e trattamento dell'ipovitaminosi D, in presenza di deficit severo vanno somministrate dosi cumulative di colecalciferolo variabili tra 300.000 ed 1.000.000 di UI, nell'arco di 1-4 settimane. Tuttavia tale tipo di trattamento sembra non riportare rapidamente nei range di normalità i livelli sierici di Vitamina D. L'obiettivo di questo studio è stato quello di confrontare l'efficacia del metabolita (HYD) 25 (OH) D3 (calcifediolo) rispetto alla vitamina D3 (colecalciferolo) nel determinare un più rapido ripristino dei livelli sierici di calcifediolemia (25-OH-D) in pazienti affetti da ipovitaminosi D.

Materiali e metodi

Sono stati arruolati 64 pazienti di sesso femminile di età compresa tra 50-70 aa, giunte presso la U.O. di Reumatologia per eseguire la densitometria e che presentavano un livello sierico di 25(OH)D3 da 6ng/ml a 30 ng/ml.

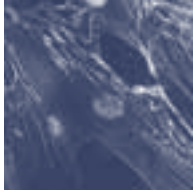
Le pazienti sono state suddivise in maniera random in 3 gruppi corrispondenti a 3 diversi bracci di trattamento:1° gruppo (20 pazienti): somministrazione di 600.000 UI di colecalciferolo suddivisi in 2 boli di 300.000 UI assunti singolarmente a distanza di una settimana; 2° gruppo (26 pazienti): somministrazione di calcifediolo o 25-idrossicolecalciferolo in quantità pari a 10 gtt/die (50µg/die di HYD = 2000UI di colecalciferolo/die) per 60 gg consecutivi ed un 3° gruppo (18 pazienti): somministrazione di calcifediolo o 25-idrossicolecalciferolo in quantità pari 30 gtt (150 µg/sett di HYD=14.000UI di colecalciferolo/sett) 1 volta alla settimana per 60 gg consecutivi. A tutte le pazienti veniva effettuato il dosaggio di vitamina D al tempo: 15 gg, 30 gg, 60 gg e 90 gg con metodo immunometrico in chemiluminescenza (LIA), con apparecchio Liaison della DIASORIN dall'inizio della terapia.

CONCLUSIONE

I nostri risultati dimostrano che la supplementazione orale con HYD 25 (OH) D3 o calcifediolo alla dose di 50 µg al giorno determina un più rapido rialzo e normalizzazione dei livelli di calcifediolemia (25-OH-D) rispetto al colecalciferolo (Vitamina D3) somministrato in 2 boli di 300.000 UI assunti singolarmente a distanza di una settimana, così come la somministrazione settimanale di 25(OH)D3 (calcifediolo) in quantità pari a 30 gtt a settimana sembrerebbe non riuscire a mantenere , in maniera persistente nel tempo, i livelli fisiologici di calcifediolemia nei range di normalità.

BIOBLIOGRAFIA:

1. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Stöcklin E, Sidelnikov E, Willett WC, Orav EJ, Stähelin HB, Wolfram S, Jetter A, Schwager J, Henschkowski J, von Eckardstein A, Egli A. Oral supplementation with 25(OH)D(3) versus vitamin D(3) : effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure and markers of innate immunity. J Bone Miner Res. 2011 Oct 25



ATTIVITÀ DI UN INTEGRATORE ALIMENTARE A BASE DI BROMELINA, VITAMINA D_3, VITAMINA K_2 E CALCIO NEL POST-FRATTURA

L. Molfetta[1], F. Arensi[2], R. Benvenuti[3]
[1]Università degli Studi di Genova, [2]Istituto Clinico San Siro Milano, [3]Istituto Ortopedico Gaetano Pini Milano

INTRODUZIONE Il processo di guarigione della frattura prevede un complesso meccanismo che coinvolge mediatori locali e sistemici. Prevede 4 fasi: edema, callo fibroso, callo osseo e rimodellamento. Vi sono alcune condizioni che possono ritardare il normale processo di guarigione tra cui: malnutrizione, carenze vitaminiche (Vit D e K), carenze minerali (calcio), carenza di steroidi gonadici, grave anemia, eccesso di glicocorticoidi diabete giovanile, età avanzata, diastasi dei frammenti, infezioni. È stato messo a punto un nuovo integratore alimentare a base di Bromelina, Vitamina D3, Vitamina K2 e Calcio che assicura un livello giornaliero adeguato di quei nutrienti che presiedono i meccanismi della calcificazione ossea.
SCOPO Valutare l'attività e la sicurezza di un integratore alimentare a base di bromelina, vitamina D3, vitamina K2 e calcio nel processo di guarigione della frattura.
RISULTATI Sono stati trattati 45 soggetti, 40% femmine, 60 % maschi, di età media 52,4 ±15,8 anni con frattura principalmente non chirurgica-chiusa (90%) in diverse sedi (polso 40%; piede 27%; caviglia 13%; mano 9%; vertebra 7%; omero 2%; spalla 2%). Il trattamento ha previsto l'assunzione di 1 compressa al giorno di un integratore alimentare a base di bromelina, vitamina D3, vitamina K2 e calcio (Fortilase Orto, FO-Rottapharm|Madaus) a partire dalla dimissione fino alla ripresa funzionale Nel 32% dei casi trattamento è iniziato entro i 3 giorni dalla frattura, nel restante 68% a partire dal terzo giorno. Nel 22% dei pazienti è stata associata dal medico una terapia anticoagulante. Al primo controllo radiologico (V1, che corrisponde in media a 26 giorni dalla frattura) si è registrato un miglioramento della gravità di dolore a riposo, dolore al movimento, edema e compromissione funzionale significativi rispetto al basale ($p<0.01$). Il punteggio totale di gravità dei sintomi è migliorato del 37%. Al secondo controllo radiologico (V2, che corrisponde in media a 42 giorni dalla frattura) , che è stato richiesto per 42 soggetti su 45, si è registrato un ulteriore miglioramento della gravità di dolore a riposo, dolore al movimento, edema e compromissione funzionale ($p<0.01$). Il punteggio totale di gravità dei sintomi è migliorato del 63%. Al terzo controllo radiologico (V3, che corrisponde in media a 72 giorni dalla frattura), che è stato richiesto solo per 32 soggetti su 45, si è registrato un ulteriore miglioramento della gravità di dolore a riposo, dolore al movimento, edema e compromissione funzionale ($p<0.01$). Il punteggio totale di gravità dei sintomi è migliorato del 74%. Alla domanda: "Rispetto ai tempi di ripresa funzionale il trattamento con FO ha risposto?" Il medico ha risposto meglio nel 47% dei soggetti al V1, nel 72% al V2, nel 78% al V3. Confrontando il valore atteso di ripresa funzionale senza trattamento espresso dal medico al basale, con la ripresa funzionale del soggetto utilizzando il trattamento con FO, si può notare un trend positivo dato dall'utilizzo di FO in termini di rapidità di ripresa. La significatività del risultato è limitata dalla ridotta numerosità del campione. Giudizio del paziente sull'accettabilità del trattamento è stato positivo nell'87% dei casi a V1, nel 92% a V2, e nel 100% a V3. Durante il periodo di trattamento sono stati registrati solo due casi di eventi gastrointestinali. Nessun evento in relazione all'associazione con anticoagulanti.
CONCLUSIONI L'assunzione di FO per tutto il periodo guarigione della frattura ha mostrato un miglioramento della sintomatologia in particolare edema e dolore e una ripresa funzionale più rapida rispetto all'atteso, secondo giudizio del medico. La sicurezza di FO è risultata ottimale anche in associazione con terapie anticoagulanti e anche nel trattamento a lungo termine oltre i due mesi. I risultati di efficacia e sicurezza confermano l'utilità dell' integrazione con bromelina, vitamina D3, vitamina K2 e calcio per migliorare e accelerare il processo di guarigione nelle diverse tipologie di fratture.

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DEL DOLORE PELVICO POSTERIORE DA PATOLOGIA DELL'ARTICOLAZIONE SACRO-ILIACA

R. Partescano[1], P. Scarsella[2]
[1] S.C. Ortopedia e traumatologia -P.O. Santa Maria Annunziata- via dell'Antella 58 – 50012- Bagno a Ripoli
Azienda Sanitaria 10 Firenze, [2]S.O.D. Terapia del dolore –P.O. P.Palagi- viale Michelangelo 41 – 50125 Firenze – Azienda Sanitaria 10 Firenze

L'articolazione sacro-iliaca è la più grande articolazione assiale del corpo umano con una superficie di circa 17,5 cm^2. Essa è una reale articolazione sinoviale trasmette le forze di carico tra la colonna e le anche.
La percentuale di pazienti affetti da dolore che origina dalle articolazioni sacro-iliache, valutati sulla base di test clinici, varia tra il 15% ed il 30% dei pazienti che presentano mal di schiena. L'incidenza della degenerazione delle sacro-iliache è del 75% nei pazienti con un pregresso intervento di artrodesi lombare.
Diversi fattori posso determinare un dolore che origina delle articolazioni sacro-iliache come lesioni della capsula, della membrana sinoviale, dei legamenti con ipo ed ipermobilità, fratture, lesioni condrali, lesioni dei tessuti molli, infiammazione e sovraccarico meccanico da stabilizzazioni lombari.
Uno dei più importanti aspetti del trattamento del dolore che origina dalle articolazioni sacro-iliache è la complessità diagnostica.
In letteratura molti esami clinici sono stati descritti per la diagnostica del dolore derivante dalle sacro-iliache. Una diagnosi presuntiva di dolore che origina dalle sacro iliache si ottiene riproducendo il dolore con movimenti di stress delle medesime articolazioni. Ciò può essere ottenuto con una moltitudine di test clinici ognuno dei quali stressa l'articolazione in un modo o in una direzione diversa. Il più semplice è la palpazione diretta posteriore delle articolazioni sacro-iliache e del solco sacrale. Altri test comprendono il Faber o Patrick test che prevede una flessione, abduzione, rotazione esterna ed estensione dell'anca; il test di compressione delle alee iliache che si esegue pressando su un'ala iliaca con il paziente posizionato sul fianco; il test di distrazione che si esegue spingendo contemporaneamente sulle due alee iliache con il paziente supino.
Gli esami ematici e lo studio radiologico permettono di approfondire l'accertamento diagnostico.
L'infiltrazione della sacro-iliaca con anestetico sotto controllo fluoroscopico è considerata il gold standard della diagnostica del dolore che origina dalle sacro-iliache.
Il trattamento prevede inizialmente una terapia medica con anti-infiammatori, cicli fisioterapici che includono tecniche manuali ed esercizi che inducono la stabilizzazione pelvica, riduzione del peso, infiltrazioni terapeutiche con farmaci antinfiammatori ed anestetici ed eventuale denervazione dell'articolazione con tecnica di radiofrequenza percutanea.
Il trattamento chirurgico dell'articolazione sacro-iliaca è qualche volta necessario in pazienti che non rispondono ai trattamenti incruenti.
Attualmente è possibile eseguire un'artrodesi dell'articolazione sacro-iliaca con tecnica mini-invasiva "iFuse" che prevede sotto controllo amplioscopico, attraverso incisioni di 2-3 cm con apposito strumentario, l'introduzione di 3 mini impianti in titanio ricoperti di plasma spray poroso a livello delle sacro-iliache che determinano una immediata fissazione post-operatoria simile alla tecnica di artrodesi a cielo aperto consentendo un carico immediato senza ortesi ed una breve ospedalizzazione.

Bibliografia

1. Schwarzer AC, Aprill CN, Bogduk N. The sacroiliac joint in chronic low back pain. Spine 1995,1995;20(1):31-37
2. Steven P Cohen. Sacroiliac Joint Pain: A comprehensive rewiew of anatomy, diagnosis and treatment. Anesth Analg 2005; 101:1440-53
3. Sembrano JN, Polly DW Jr. How often is low back pain not coming from the back? Spine

EFFETTI CLINICI DELLA STIMOLAZIONE PLANTARE E TERAPIA POSTURALE SULLA QUALITÀ DELLA VITA IN DONNE CON OSTEOPOROSI IN TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

M. Ambrosone[1], A. Matina[2], L. P. Spreafico[3], S. Orzes[4], M. Gabriella Di Girolamo[2]
[1]Istituto Auxologico Italiano - Ospedale Casa di Cura San Carlo Milano, U.O. di Ortopedia
[2]AOUP P. Giaccone, Università degli Studi di Palermo, Clinica Ortopedica e Traumatologica
[3]Azienda Ospedaliera di Lecco, U.O. Ortopedia e Traumatologia
[4]ULSS n°2 Ospedale di Feltre, Dipartimento di Medicina Fisica e Riabilitativa

Introduzione: Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare se l'uso di dispositivi plantari a stimolazione neuro-sensoriali continua nel tempo, e somministrati a pazienti in posizione eretta, in associazione con i programmi riabilitativi posturali, è una valida opzione terapeutica nel trattamento dello squilibrio posturale in donne con osteoporosi con almeno un cedimento vertebrale, in trattamento farmacologico, e altresì valutare la successiva modifica biomeccanica delle curve del rachide.
Materiali e Metodi: Il lavoro svolto è uno studio osservazionale randomizzato a doppio cieco con trattamento a due vie, follow-up di un anno. Nel presente studio sono stati arruolati 60 pazienti di sesso femminile con età media di 72 anni, con diagnosi di Osteoporosi, con almeno un cedimento vertebrale di grado moderato/severo secondo la classificazione di Genant, in trattamento farmacologico secondo nota AIFA n.79. I pazienti arruolati in accordo con i criteri di eleggibilità sono stati divisi in due gruppi omogenei, nominati gruppo A placebo dispositivo plantare Attivo KS Medical non stimolante e gruppo B sperimentale dispositivo plantare Attivo KS Medical stimolante. Misure di outcome primaria sono state: la valutazione della qualità della vita attraverso somministrazione della Mini OQoL Questionnaire, la progressione dell'effetto domino attraverso valutazione Rxgrafica a tempo 0 e a 12 mesi dal trattamento, la valutazione posturale attraverso spinometria 3D. Prima di accedere allo studio i pazienti inoltre sono stati valutati attraverso somministrazione di questionari (Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire e Back Pain Index) per la disabilità e il dolore lombalgico. I questionari sono stati somministrati ai follow up a tre, sei e dodici mesi. Le analisi statistiche sono state effettuate mediante test T-Student sia per campioni appaiati che per campioni indipendenti.
Risultati: Tra i pazienti che hanno completato lo studio, nel gruppo B (sperimentale) erano presenti differenze statisticamente significative tra l'inizio e la fine del trattamento rispetto alla valutazione del dolore e della disabilità. Per il gruppo A (placebo) sono stati registrati miglioramenti, ma senza risultati statisticamente significativi. Comparando i due gruppi di valutazione sono presenti differenze statisticamente significative sulla BPI (Back Pain Index) e sulla Mini OQol (MiniQualityOfLife Questionnaire), altresì sulla Oswestry Disability Questionnaire. Inoltre, alla valutazione clinica attraverso le Rxgrafie e le spinometrie 3D, comparando i due gruppi, non sono presenti differenze statisticamente significative; il gruppo B presentava un miglioramento degli assi fisiologici e delle curve biomeccaniche del rachide.
Conclusioni: Il presente studio ha evidenziato nel campione trattato, come una correzione del piede attraverso un dispositivo plantare a stimolazione elastica e neurosensoriale, in associazione con la terapia farmacologica e i programmi riabilitativi posturali, produce una riduzione del dolore e della disabilità statisticamente significativa rispetto al gruppo placebo, migliorando inoltre la qualità della vita. Questi risultati sono in accordo con la nostra ipotesi di studio e confermano che la stimolazione del piede con dispositivi a stimolazione neuro-sensoriale sui recettori cutanei, sottocutanei e tendineo-muscolari, possono essere una opzione di trattamento da associare ai programmi farmacologici e posturali, per migliorare il benessere, ridurre la disabilità e altresì apportare cambiamenti della postura e della stabilità biomeccanica del corpo. Non sono stati riscontrati effetti collaterali al trattamento.

Bibliography

The importance of mechanics in the pathogenesis of fragility fractures of the femur and vertebrae
Alfredo Nardi, Lorenzo Ventura, Maurizio Rossini and Emilio Ramazzina. Clin. Cases Miner. Bone Metab. 2010 May–Aug; 7(2): 130–134.
Evaluation with stabilometric platform of balance disorder in osteoporosis patients. A proposal for a diagnostic protocol
Pina Cultrera, Elisa Pratelli, Veronica Petrai, Marco Postiglione, Giulia Zambelan, and Pietro Pasquetti. Clin. Cases Miner. Bone Metab. 2010 May–Aug; 7(2): 130–134.
Clinical Effects of stimulation with foot orthotic device in patients with mechanic chronic lumbar pathology.
Dott. Mario Ambrosone, Dott. Giovanni Sensi, Dott.ssa Anna Borghero, Dott.ssa Cristina Beretta, Dott. Sante Orzes, Dott. Marco Bigoni. ESPRM 17° Congress Venice – May 2010

VALUTAZIONE DELLE ALTERAZIONI POSTURALI E DEL CARICO PODALICO IN ATLETI PRATICANTI SPORT ASIMMETRICI

P. De Blasiis, G. Del Gaudio, M.T. Prudentino, M. Robustelli, G. Iolascon, I. Riccio, F. Gimigliano
Dipartimento di Scienze Medico Chirurgiche, S.U.N.

Introduzione: Uno sport è considerato asimmetrico quando il gesto che lo caratterizza implica un lavoro muscolare non simmetrico delle catene cinetiche dei 2 emisomi protratto per tutto il tempo dell'attività agonistica. Scopo del nostro studio è valutare quanto tali posture asimmetriche mantenute dall'atleta interferiscano sul suo assetto posturale.In particolare sono stati valutati i praticanti boxe e kickboxing, discipline caratterizzate da guardia asimmetrica.
Materiali e metodi: Nel periodo gennaio 2012-maggio 2012 sono stati reclutati 30 soggetti, 10 praticanti sport asimmetrici (5 boxe, 5 kick-boxing), 10 praticanti sport simmetrici (5ciclisti, 5 giocatori di basket), 10 non praticanti attività sportiva. I criteri di inclusione sono stati i seguenti: età compresa fra i 18 e i 35 anni, sesso maschile, BMI compreso fra 20-26 kg/m2, preferenza manuale destra, attività agonistica medio-alta per gli atleti(almeno 4 sedute di allenamento settimanale ognuna di durata superirore a 1h) nessuna o minima attività per i non atleti (meno di un'attività sportiva a settimana), assenza di dolore e di lesioni muscolo-scheletriche nei precedenti 12 mesi. Essi sono stati valutati con esame clinico (linee di simmetrie corporee) e biopodurale (esame baropodometrico considerando in particolare in statica: distribuzione del carico fra i due arti, rapporto retro-avampodalico, PMP -punti di massima pressione-, angolo COF -Center of Foot-; esame stabilometrico: superficie d'ellisse e indice di Romberg; podoscanalyzer)
Risultati: All'esame baropodometrico in statica i risultati emersi hanno rivelato che i 10 atleti praticanti sport asimmetrici di età media 30,5 anni e BMI medio di 24,17 mostrano una costante alterazione media della distribuzione del carico fra i 2 arti (sin 44,09% - dx 55,91), un'alterazione media del rapporto retro-avampodalico a sinistra (Rp=63,70% - Ap=36,30%) ed inversione di tale rapporto a destra (Rp=48,23% - Ap=51,77%) con localizzazione dell'80% dei PMP a livello avampodalico dx; inoltre la media dei valori dell'angolo COF (7,8°) ha evidenziato una rotazione in senso antiorario delle strutture sovrasegmentarie presente in tutti gli atleti. All'esame stabilometrico i valori medi delle superfici d'ellisse ad occhi aperti (87,43 mm2) e ad occhi chiusi (46,03 mm2) risultano alterati rispetto alla norma, poiché manca il fisiologico aumento della superficie d'elllisse ad occhi chiusi. Gli atleti praticanti sport simmetrici di età media 29,28 anni e BMI medio di 24,63 presentavano questi dati: ripartizione del carico (sin 48,04– dx 52,06), rapporto retro-avampodalico a sinistra (Rp=58,04% - Ap 41,96%) a destra (Rp=57,91% - Ap=42,09%) con localizzazione dei PMP del solo 10 % in regione avampodalica dx; inoltre la media dei valori dell'angolo COF (0,14°) risulta nella norma. All'esame stabilometrico i valori medi delle superfici d'ellisse ad occhi aperti (38,50mm2) e ad occhi chiusi (36,42mm2) risultano alterati rispetto alla norma. Nei soggetti non praticanti attività agonistica di età media 29,14 anni e di BMI medio di 24,04 sono stati riscontrati questi dati: ripartizione del carico (sin 47,00% – dx 53,00%), rapporto retro-avampodalico a sinistra (Rp=56,73% - Ap 43,27%) a destra (Rp=51,67% - Ap=48,33%) con localizzazione dei PMP del solo 5 % in regione avampodalica dx; inoltre la media dei valori dell'angolo COF è 2,47°. All'esame stabilometrico i valori medi delle superfici d'ellisse sono risultati nella norma: ad occhi aperti 23,61 mm2 e ad occhi chiusi 28,85 mm2 .
Discussioni: I risultati del nostro studio hanno evidenziato negli atleti praticanti sport asimmetrici una costante alterazione della distribuzione del carico e in particolare del rapporto retro-avampodalico con tipica inversione a destra e localizzazione dei PMP sull'avampiede destro (inerentemente all'assetto posturale asimmetrico della disciplina). Inoltre all'esame stabilometrico sia gli atleti praticanti sport asimmetrici che simmetrici hanno mostrato una riduzione della superficie d'ellisse ad OC rispetto a quella ad OA suggerendo un maggior contributo propriocettivo sul mantenimento dell'equilibrio nei soggetti praticanti sport.I limiti di questo studio sono da attribuire all'esiguità del campione, all'eterogeneità delle discipline nel gruppo degli sport simmetrici entrambe caratterizzate da peculiari posture non tutte accomunabili sotto un'unica dicitura. Inoltre sarebbero necessari altri studi che valutino gli atleti prima di iniziare la disciplina e dopo un periodo di tempo stabilito,con l'intento di evidenziare l'effettivo adattamento posturale e i tempi in cui si realizza.
Conclusioni: I nostri risultati evidenziano la persistenza delle modifiche posturali tipiche della disciplina sull'assetto posturale dell'atleta agonista riscontrando tali alterazioni nei parametri in statica quali distribuzione del carico, rapporto retroavampodalico e angolo COF. Inoltre negli atleti praticanti sport a livello agonistico si riscontra alla stabilometria una riduzione della superficie d'ellisse ad OC rapportata a quella ad OA rispetto al gruppo controllo (non atleti), suggerendo un incremento del controllo propriocettivo sull'equilibrio. Tali risultati confermano le teorie inerenti la plasticità del sistema tonico-posturale.

Bibliografia.
1. J Athl Train. 2008 Oct-Dec;43(6):565-70.Asymmetric resting scapular posture in healthy overhead athletes. Oyama S, Myers JB, Wassinger CA, Daniel Ricci R, Lephart SM.University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA.
2. Int J Sports Med. 2000 Apr;21(3):158-62.Spatial and temporal gait variable differences between basketball, swimming and soccer players.Leroy D, Polin D, Tourny-Chollet C, Weber J.GRHAL (Research group on gait disorders), CHU Rouen, France.
3. J Athl Train. 2007 Jan-Mar;42(1):42-6.Comparison of static and dynamic balance in female collegiate soccer, basketball,and gymnastics athletes.Bressel E, Yonker JC, Kras J, Heath EM. Utah State University, Logan, UT 84322, USA. ebressel@cc.usu.edu

PTH-C1: UNA LINEA CELLULARE CONTINUA DI RATTO ESPRIMENTE IL PTH ED I GENI COINVOLTI NELL'OMEOSTASI FOSFO-CALCICA

S. Fabbri, S. Ciuffi, V. Nardone, A.R. Gomes, C. Mavilia, G. Galli, R. Zonefrati, M. L. Brandi
Dipartimento di Medicina Interna, Università di Firenze, Firenze, Italia

Allo stato attuale, la comprensione dei meccanismi di regolazione del Ca2+ mediati dal PTH e delle relative vie di segnalazione coinvolte derivano da studi in vitro condotti su colture primarie di cellule paratiroidee disperse in quanto non esistono linee cellulari paratiroidee capaci di secernere il PTH in modo Ca2+ regolato. Infatti, ottenere linee cellulari continue paratiroidee che mantengano le loro caratteristiche funzionali è particolarmente difficile perché queste cellule, indipendentemente dalla specie da cui vengono isolate, una volta messe in coltura, perdono velocemente la risposta al Ca2+. Le cellule PT-r, ottenute mediante clonaggi successivi nel 1987 da Sakaguchi K et al., costituivano fino ad oggi l'unica linea cellulare continua paratiroidea descritta in letteratura, esprimente però solo il PTH Related Peptide (PTHrP). In questo lavoro, si descrive un nuovo clone cellulare capace di secernere il PTH, chiamato PTH-C1, ottenuto da cellule PT-r.

MATERIALI E METODI:

Colture cellulari, subclonaggio e analisi del cariotipo. La linea cellulare epiteliale PTH-C1 è stata clonata per diluizione limite a partire da colture primarie. Come mezzo di coltura è stato utilizzato Ham's F12 modificato secondo Coon contenente calcio 1,1 mM, siero fetale bovino al 10%, penicillina 100IU/ml e streptomicina 100µg/ml. Per l'analisi del cariotipo, le cellule sono state trattate per 4 ore con colcemid ad una concentrazione finale di 10-6 M. Dopo il trattamento ipotonico per 30 minuti a 37°C in una soluzione allo 0,75% di citrato di sodio, le cellule sono state fissate in metanolo:acido acetico (3:1). Sono state analizzate più di 300 cellule in metafase.

Analisi della crescita cellulare. La cellule PTH-C1 sono state piastrate ad una densità di 20 cellule/cm2 in MC. La crescita è stata valutata con camera di Bürker ogni 24h per 7 giorni.

Espressione del PTH e analisi dei geni coinvolti nella omeostasi del Ca2+. Le reazioni RT-PCR dei geni PTH, PTHR, PTHrP, CaSR, VDR, CYP27B1, CYP27-A1, GCMB, NPT2a, GALNT3, SFRP4, PHEX, FGF23, PRAD1a, RET, MEN1, IL-6, KhSRP, PIN1, KLOTHO, ERα, ERβ, LRP-5 e END-1 sono state effettuate in triplicato.

Immunocitochimica. Le cellule PTH-C1 sono state incubate per 30 min a 37°C in MC a differenti concentrazioni di Ca2+, fissate in 4% PFA/DPBS per 20 min e permeabilizzate con 0,5 % Triton X-100/DPBS per 10 min. I campioni sono stati poi colorati usando un anticorpo primario anti-PTH per 40 min e come secondario un IG anti-coniglio coniugato con FITC. L'actina è stata colorata con falloidina-TRITC. I nuclei sono stati controcolorati con TOTO-3 ioduro per 30 min, in seguito a digestione con RNAsi. I campioni sono stati montati con un mezzo a base polivinil alcol. Le immagini sono state acquisite in microscopia confocale.

RISULTATI:

I cloni, ottenuti coltivando le cellule PTH-C1 in piastre da 96 pozzetti, presentavano e mantenevano, anche dopo 12 mesi di coltura, una forma poligonale. La curva di crescita del clone PTH-C1 evidenzia, per tali cellule, un doubling time di 15 ore durante la fase di crescita esponenziale.

L'analisi qualitativa con RT-PCR ed il successivo sequenziamento genico, hanno messo in evidenza l'espressione dei geni PTH, PTHR, PTHrP, CaSR, VDR, CYP27B1, CYP27-A1, GCMB, NPT2a, GALNT3, SFRP4, PHEX, FGF23, PRAD1a, RET, MEN1, IL-6, KhSRP, PIN1, KLOTHO, ERα, ERβ, LRP-5 e END-1.

Le analisi in microscopia confocale del PTH e dell'actina nelle cellule PTH-C1, hanno evidenziato la presenza di filamenti di actina ben formati a concentrazioni di Ca2+ 1,2 mM e 3 mM, mentre a concentrazioni di 0,5 mM sono caratterizzate da un segnale più basso per l'actina soprattutto al polo apicale della cellula.

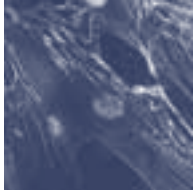
Le PTH-C1 indipendentemente dalla concentrazione di Ca2+, presentano una positività alla colorazione per il PTH, anche se con una differente intensità. Il segnale, infatti, è più intenso a concentrazioni di Ca2+ 1,2 mM e 3 mM che a 0,5 mM, suggerendo una maggiore secrezione dell'ormone a basse concentrazioni di Ca2+.

CONCLUSIONI:

Questo studio descrive l'allestimento di un subclone di cellule PT-r, stabile e ben caratterizzato, chiamato PTH-C1 che sarà in grado di rivoluzionare gli studi in vitro sulle proprietà funzionali e proliferative della paratiroide. E' in corso d'opera la manipolazione genetica di questo clone per consentire un' overespressione di due geni chiave come PTH e CaSR per renderli transgeni stabili. Il clone PTH-C1 ci consentirà anche di comprendere il ruolo dell'RNA interference sulla secrezione e sulla crescita per aprire nuove prospettive di ricerca sul futuro della ghiandola paratiroidea.Queste Qvvvvvv

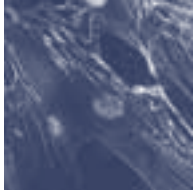
NOTES

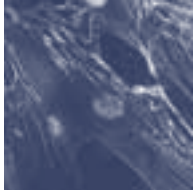
NOTES



NOTES

NOTES



NOTES

NOTES