

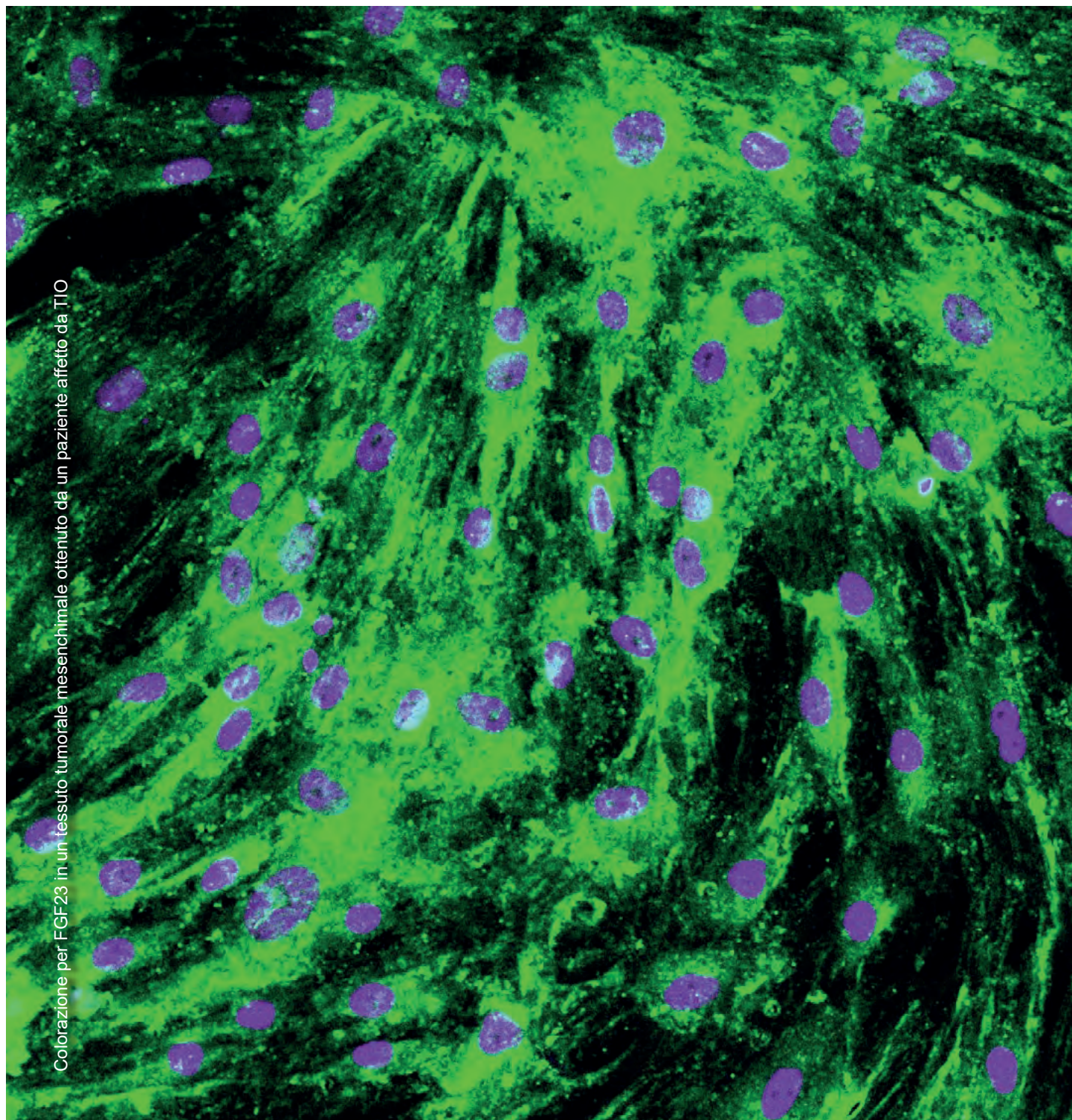
# XVIII CONGRESSO

# OrtoMed

Società Italiana di Ortopedia, Medicina  
e delle Malattie Rare dello Scheletro

FIRENZE

30 NOVEMBRE – 2 DICEMBRE 2023



Colobazione per FGF-23 in un tessuto tumorale mesenchimale ottenuto da un paziente affetto da TIO

## Saluto del Presidente

*Carissime Colleghe e carissimi Colleghi,*

*è per me un grande piacere ed onore accogliervi a Firenze al XVIII Congresso Nazionale della Società OrtoMed (Società Italiana di Ortopedia, Medicina e Malattie Rare dello Scheletro) che si svolgerà, come di consueto, presso la sede del Palazzo degli Affari dal 30 novembre al 2 dicembre 2023.*

*Oggi che è molto sentita la necessità di una complementarietà nelle strategie di diagnosi di patologie croniche, la Società OrtoMed, con i suoi oltre 200 iscritti, si pone al centro nel panorama scientifico, mettendo insieme in un connubio vincente diversi approcci per medesimi problemi. Lo scopo principale, ovvero lo studio, l'approfondimento sistematico, la ricerca e la relativa disseminazione della scienza del malattie del metabolismo minerale ed osseo e delle loro complicanze, prime fra tutte l'osteoporosi con le conseguenti fratture da fragilità, l'osteoartrosi e le malattie rare dello scheletro, in un approccio veramente traslazionale, spaziando dalle basi molecolari e fisiopatologiche di tali condizioni fino al trattamento farmacologico, chirurgico e riabilitativo.*

*Questa interdisciplinarietà è siglata e sottolineata da strette e longeve collaborazioni che OrtoMed ha con le più importanti Società italiane che si occupano di patologie del metabolismo minerale ed osseo, quali la Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT), la Società Italiana dell'Osteoporosi del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro (SIOMMMS), la Società Italiana di Endocrinologia (SIE), la Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitativa (SIMFER). Oggi la Società OrtoMed è annoverata tra le Società Superspecialistiche affiliate alla SIOT anche e soprattutto per la realizzazione ed il mantenimento dei Fracture Liaison Service attraverso tutto il territorio nazionale. Proprio nell'ambito dei Fracture Liaison Service attivati nei Centri OrtoMed la Società stessa si è fatta Liaison con l'International Osteoporosis Foundation per la promozione dell'iniziativa internazionale Capture the Fracture, che da sempre sostiene ai fini della prevenzione secondaria delle fratture da fragilità. In collaborazione in primis con la SIOT, le altre Società e le organizzazioni di pazienti ha contribuito alla realizzazione delle Linee Guida delle Fratture da Fragilità dell'Istituto Superiore della Sanità, documento di fondamentale importanza e riferimento sia per gli specialisti che per i medici di medicina generale per la gestione del paziente con fragilità ossea.*

*A supporto di tutte queste attività, la Società OrtoMed con la SIOT in collaborazione con SA Certification, l'ente di certificazione del mondo medico-sanitario accreditato da ACCREDIA, ente nazionale di accreditamento, ha contribuito a creare il profilo per l'istituzione, formazione e certificazione del Fracture Liaison Service e del Bone Doctor. Quest'ultima figura riassume in sé tutte le innumerevoli capacità di gestione interdisciplinare del paziente affetto da malattie del metabolismo minerale ed osseo ed in particolare dei pazienti con fragilità scheletrica che sono a cavallo di varie specialistiche ufficialmente riconosciute.*

*La Società OrtoMed, per definizione naturalmente multidisciplinare, si è affermata nel panorama nazionale, attraendo sia specialisti di maggiore esperienza ma anche i più giovani. I premi per la presentazione dei migliori lavori di ricerca di base, clinica o traslazionale che ogni anno sono istituiti ed i progetti di ricerca puntualmente finanziati sono la dimostrazione di quanto la Società supporti i soci più giovani e i meritevoli ricercatori e ne promuova la partecipazione alle sue attività.*

*La rivista ufficiale della Società, "International Journal of Bone Fragility: Rare and Common Disorders", da pochi anni istituita, già vanta collezioni di articoli di particolare pregio scientifico, dalle revisioni agli articoli originali ai report di casi clinici di particolare rilevanza, inseriti in un contesto nazionale ed internazionale, con citazioni che stanno rapidamente aumentando e potranno garantirne nel prossimo futuro l'inserimento a pieno titolo nel panorama delle riviste scientifiche con impact factor. Anche quest'anno il programma del Congresso è molto variegato, cercando di toccare i vari ambiti dell'interdisciplinarietà, e stimolante, con la partecipazione di esperti nazionali ed internazionali fornendo un importante aggiornamento delle patologie ossee, del metabolismo minerale e del loro trattamento.*

*Stile di vita nella prevenzione primaria e secondaria della fragilità scheletrica, nuove tecniche diagnostiche quali la nuova ecografia ossea, approcci chirurgici alla fragilità, vecchie e nuove terapie anaboliche e sequenziali nel paziente ad alto rischio fratturativo e challenge diagnostici e terapeutici di malattie rare del metabolismo minerale e scheletrico sono solo alcuni degli innumerevoli argomenti che saranno trattati nel XVIII Congresso della Società. Nelle tre giornate di lavoro si alterneranno 11 letture magistrali, 13 simposi di cui due congiunti, rispettivamente con la Società Italiana di Scienza dell'Alimentazione (SISA) e con la SIMFER, una sessione di Comunicazioni Orali e due sessioni Poster. Tutto ciò ci auguriamo possa stimolare discussioni costruttive al fine di condividere esperienze cliniche, arricchire le nostre conoscenze e stimolare nuovi studi e collaborazioni.*

*Ed un ringraziamento particolare va al Direttore Esecutivo della Società, la Professoressa Maria Luisa Brandi, che con immutato entusiasmo ha fortemente creduto in questa Società sin dal suo nascere, l'ha sempre supportata, ne ha stimolato le varie iniziative in molti ambiti e le collaborazioni con le varie Società Scientifiche che con essa condividono le medesime finalità, con l'interesse ultimo focalizzato sul paziente e sulle sue necessità.*

*Sono orgogliosa di far parte di questa Società e sono stata onorata di aver servito come Presidente in questo anno di rinascita.*

*Ancora un benvenuto a tutti voi nella bellissima Firenze, culla del Rinascimento e non solo, accogliendovi con una frase di Marie Curie che penso dovrebbe esserci sempre fonte di ispirazione: "Sono fra coloro che pensano che la scienza abbia una grande bellezza: uno studioso nel suo laboratorio non è solo un tecnico, è anche un bambino messo di fronte a fenomeni naturali che lo impressionano come una fiaba".*





**XVIII**  
CONGRESSO

**OrtoMed**

## **CONSIGLIO DIRETTIVO**

### **Presidente**

Luisella Cianferotti

### **Direttore Esecutivo**

Maria Luisa Brandi

### **Segretario Generale**

Laura Masi

### **Soci Onorari**

Dennis Black

Paolo Cherubino

Philippe Hernigou

Massimo Innocenti

Joseph M. Lane

Jean-Yves Reginster

### **Consiglieri**

Pasquale Bianchi

Antonio Capone

Christian Carulli

Roberto Civinini

Francesco Conti

Vincenzo Denaro

Alessandro de Sire

Sandro Giannini

Andrea Giustina

Giovanni Iolascon

Giulia Letizia Mauro

Giuseppe Umile Longo

Massimiliano Marcucci

Silvia Migliaccio

Antimo Moretti

Sergio Ortolani

Emilio Romanini

Umberto Tarantino

Paolo Tranquilli Leali

# CON IL PATROCINIO DI



Associazione Medici  
Endocrinologi



Azienda  
Ospedaliero  
Universitaria  
Careggi



Società Italiana  
di Parodontologia e Implantologia



SIMG  
SOCIETÀ ITALIANA DI  
MEDICINA GENERALE  
E DELLE CURE PRIMARIE



SIMFER  
SOCIETÀ ITALIANA DI MEDICINA  
FISICA E RIABILITATIVA  
The Italian Society of Physical and  
Rehabilitative Medicine



UniSR  
Università Vita-Salute  
San Raffaele



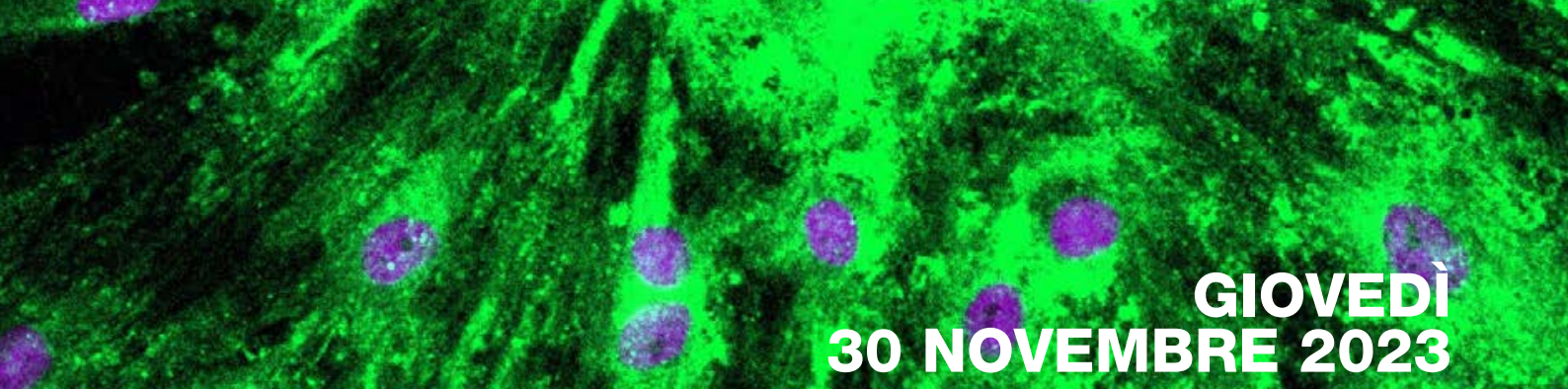
UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
FIRENZE





# RELATORI E MODERATORI

Giovanni Adami (Verona)  
Mattia Alessio Mazzola (Milano)  
Renzo Angeloni (Firenze)  
Cinzia Aurilia (Firenze)  
Luigi Barbato (Firenze)  
Angelamaria Becorpi (Firenze)  
Pasquale Bianchi (Napoli)  
Filippo Bolamperti (Milano)  
Maria Luisa Brandi (Firenze)  
Carla Caffarelli (Siena)  
Achille Patrizio Caputi (Messina)  
Ludovica Cardinali (Firenze, Roma)  
Christian Carulli (Firenze)  
Luisella Cianferotti (Firenze)  
Roberto Civinini (Firenze)  
Francesco Conti (Roma)  
Giovanni Corrao (Milano)  
Carlo De Bac (Roma)  
Alessandro de Sire (Catanzaro)  
Valentina Anna Degennaro (Parma)  
Metella Dei (Firenze)  
Vincenzo Denaro (Roma)  
Lisa Di Medio (Firenze)  
Simone Donati (Firenze)  
Lorenzo Maria Donini (Roma)  
Irene Falsetti (Firenze)  
Lamberto Felli (Firenze)  
Alessandro Ferri (Milano)  
Roger Arthur Fielding (Boston)  
Bruno Frediani (Siena)  
Marco Gambacciani (Pisa)  
Sandro Giannini (Bologna)  
Francesco Giron (Firenze)  
Francesca Giusti (Firenze)  
Andrea Giustina (Milano)  
Stefano Gonnelli (Siena)  
Hans Goost (Wermelskirchen-Germany)  
Giuseppe Guglielmi (Barletta-Foggia)  
Nicholas Harvey (Southampton-UK)  
Marco Invernizzi (Novara)  
Giovanni Iolascon (Napoli)  
Giulia Letizia Mauro (Palermo)  
Umile Giuseppe Longo (Roma)  
Michele Losco (Firenze)  
Luciano Lozio (Trieste, Milano)  
Guida Maddaleni (Firenze)  
Paolo Magni (Milano)  
Gemma Marcucci (Firenze)  
Massimiliano Marcucci (Firenze)  
Francesca Marini (Firenze)  
Laura Masi (Firenze)  
Giampiero Mazzaglia (Milano)  
Silvia Migliaccio (Roma)  
Giovanni Minisola (Roma)  
Antimo Moretti (Napoli)  
Sergio Ercole Ortolani (Milano)  
Gaia Palmi (Firenze)  
Barbara Pampaloni (Firenze)  
Daniela Pasquali (Napoli)  
Achille Pellegrino (Aversa-Ce)  
Alessandro Peri (Firenze)  
Felice Petraglia (Firenze)  
Eleonora Piccirilli (Roma)  
Alfredo Pontecorvi (Roma)  
Rosa Puca (Roma)  
Emilio Romanini (Roma)  
Maurizio Rossini (Verona)  
Raoul Saggini (Novedrate-Co)  
Lothar Seefried (Wuerzburg-Germany)  
Stefano Stagi (Firenze)  
Umberto Tarantino (Roma)  
Riccardo Terenzi (Firenze)  
Federica Tomaino (Napoli)  
Paolo Tonelli (Firenze)  
Francesca Torricelli (Firenze)  
Paolo Tranquilli Leali (Sassari)  
Nicola Veronese (Palermo)



**GIOVEDÌ  
30 NOVEMBRE 2023**

**13.30** **NO ECM**

**Cerimonia di Apertura e Introduzione**

Maria Luisa Brandi, Luisella Cianferotti

**I SIMPOSIO CONGIUNTO SISA-OrtoMed**

**Stile di Vita e Salute dell'Osso: Diete a Confronto**

**Moderatori:** Barbara Pampaloni, Lisa Di Medio

**13.45**

**Dieta Mediterranea e Prevenzione dell'Osteoporosi  
(p. 20)**

*Lorenzo Maria Donini*

**14.00**

**Dieta Chetogenica: ma fa Bene allo Scheletro? (p. 21)**

*Paolo Magni*

**14.15**

**Dieta Vegana: Pro e Contro per l'Osso (p. 22)**

*Silvia Migliaccio*

**14.30**

**Attività Fisica e Riduzione del Rischio delle Fratture  
(p. 23)**

*Ludovica Cardinali*

**II SIMPOSIO OrtoMed GIOVANI**

**L'effetto del fumo e del vaping sull'apparato muscolo-scheletrico**

**Moderatori:** Alessandro de Sire, Gaia Palmi, Riccardo Terenzi

**14.45**

**Gli effetti del fumo e del vaping sull'apparato muscolo-scheletrico (p. 24)**

*Gaia Palmi*

**15.05**

**Fumo e vaping come fattori di rischio per l'osteosarcopenia (p. 25)**

*Eleonora Piccirilli*

**15.25**

**Influenza di fumo e vaping sul cross-talk osso-muscolo in ambito riabilitativo (p. 26)**

*Federica Tomaino*

**III SIMPOSIO**

**L'iniziativa Siot sulle fratture vertebrali da fragilità**

**Moderatori:** Paolo Tranquilli Leali, Umberto Tarantino

**15.45**

**Il dolore osseo nelle fratture vertebrali da fragilità  
(p. 27)**

*Emilio Romanini*

**16.00**

**Il rischio fratturativo nelle fratture da fragilità vertebrali (p. 28)**

*Giovanni Corrao*

**16.15** **NO ECM**

*Sessione Poster e Coffee Break*

**IV SIMPOSIO**

**Rems: nuove prospettive nella gestione dell'Osteoporosi e delle Fratture da Fragilità**

**Moderatori:** Roberto Civinini, Sergio Ercole Ortolani

**16.30**

**REMS in gravidanza (p. 29)**

*Valentina Anna Degennaro*

**16.45**

**REMS e fracture risk score (p. 30)**

*Giovanni Adami*

**17.00**

**REMS in rare bone conditions (p. 31)**

*Stefano Gonnelli*

**17.15**

**REMS nella Unità di Frattura (p. 32)**

*Maria Luisa Brandi*

**GIOVEDÌ  
30 NOVEMBRE 2023**

**V SIMPOSIO CONGIUNTO SIMFER - ORTOMED**

**OrtoMed Sarcopenia: a growing issue in the musculoskeletal health**

*Moderatori:* Raoul Saggini, Giulia Letizia Mauro

**17.30**

**Definition of Sarcopenia (p. 33)**

*Roger Arthur Fielding*

**17.45**

**Position Paper ORTOMED on Physical exercise and sarcopenia in older people: an update (p. 34)**

*Antimo Moretti*

**18.00**

**Sarcopenia and risk of falls (p. 35)**

*Marco Invernizzi*

**18.15**

**The role of anti-osteoporotic drugs on fall risk (p. 36)**

*Nicola Veronese*

**VI SIMPOSIO**

**Abaloparatide un agente anabolico innovativo per il trattamento dell'osteoporosi nelle donne in post menopausa con aumento rischio di frattura**

*Moderatori:* Andrea Giustina, Silvia Migliaccio

**18.30**

**Efficacy and tolerability of abaloparatide in postmenopausal women (p. 37)**

*Nicholas Harvey*

**18.50**

**Efficacia comparativa e sicurezza cardiovascolare di Abaloparatide e Teriparatide nelle donne in post menopausa con osteoporosi nella real world (p. 38)**

*Maurizio Rossini*

**19.10**

**Agenti anabolici nella terapia sequenziale dell'osteoporosi (p. 39)**

*Bruno Frediani*

**I LETTURA**

*Moderatore:* Paolo Tranquilli Leali

**19.30**

**The IOF vision into fragility fracture (p. 40)**

*Nicholas Harvey*

**19.45** **NO ECM**

**Conferimento della Medaglia OrtoMed**

Consegna da parte della Prof.ssa Maria Luisa Brandi

**20.00**

*Welcome Cocktail*



**VENERDÌ  
1 DICEMBRE 2023**

**08.00**

**COMUNICAZIONI ORALI (Giovani e Over 40)**

**Moderatori:** Gemma Marcucci, Filippo Bolamperti

**Sindrome di Gorham Stout: risultati preliminari sul possibile coinvolgimento del Sistema Endocannabinoide e dell'Autofagia (p. 80)**

*C. Aurilia, G. Palmi, S. Donati, I. Falsetti, T. Iantomasi, G. Galli, L. Funaro, G. Picchioni, M. L. Brandi*

**Studio preliminare dell'effettivo coinvolgimento del sistema endocannabinoide nel processo di mineralizzazione della displasia fibrosa ossea (p. 81)**

*I. Falsetti, G. Palmi, C. Aurilia, S. Donati, F. Marini, L. Margheriti, G. Galli, R. Zonefrati, T. Iantomasi, G. Picchioni, M. L. Brandi*

**Studio in vitro dei pathway genici ed epigenetici coinvolti nella formazione delle calcificazioni ectopiche caratterizzanti la calcinosi tumorale (p. 82)**

*S. Donati, G. Palmi, C. Aurilia, I. Falsetti, G. Galli, R. Zonefrati, T. Iantomasi, F. Franceschelli, R. Di Donato, A. Franchi, G. Beltrami, G. Picchioni, M. L. Brandi*

**Fragilità ossea, sarcopenia e calcificazioni cardiache in una popolazione anziana: studio preliminare (p. 83)**

*A. Al Refaie, L. Baldassini, C. Mondillo, P. Carrai, C. Pondrelli, S. Gonnelli, C. Caffarelli*

**GLA:D<sup>®</sup> come trattamento della kinesiofobia in una paziente affetta da artrosi al ginocchio (p. 84)**

*G. Palmas, D. Palmas, L. Palmas*

**Efficacia di un protocollo patient-tailored di riabilitazione intensiva in pazienti con malattia di Charcot-Marie-Tooth: real-practice retrospective study (p. 85)**

*C. Curci, D. Calafiore, F. Fortunato, I. Carantini, F. Genovese, G. Lucchini, A. Merlo, F. Ferraro, A. Ammendolia, A. de Sire*

**Valutazione del microbiota intestinale e correlazione con il functioning in pazienti affetti da gonartrosi: cross-sectional study (p. 86)**

*R. Zito, N. Marotta, I. Bartalotta, M. Sgro, M. Massimino, C. Averta, G. C. Mannino, F. Andreozzi, A. Ammendolia, A. de Sire*

**Le caratteristiche della deambulazione e il rischio caduta dei soggetti con ridotta densità minerale ossea: una revisione sistematica (p. 87)**

*A. Demeco, M. Cavajon, G. Filograna, C. Costantino*

**Impatto del dolore sulle attività di vita quotidiana e differenze di genere in soggetti affetti da Distrofia Miotonica tipo I (p. 88)**

*F. Romano, M. Centaro, A.L. Terrone, A. Silvestri, I.I. Di Natale, S. Liguori, M. Paoletta, A. Moretti, G. Iolascon*

**II LETTURA**

**Moderatore:** Paolo Tonelli

**09.00**

**I Farmaci anti riassorbitivi nelle parodontopatie (p. 41)**

*Luigi Barbato*

**VII SIMPOSIO**

**Clinical and real-world experience with a procedure for targeted bone formation and increased density and strength**

**Moderatori:** Lamberto Felli, Massimiliano Marcucci

**09.30**

**The Historical Role of Biomaterials to Form New Bone: What Have We Learned? (p. 42)**

*Maria Luisa Brandi*

**09.45**

**The RESTORE STUDY (p. 43)**

*Mattia Alessio Mazzola*



# VENERDÌ 1 DICEMBRE 2023

**10.00**

Integrating a Procedural Treatment into the Multidisciplinary Care Pathway for Patients At High Risk for Hip Fracture (p. 44)

*Hans Goost*

**10.15**

Addressing Local Bone Loss in the Proximal Femurs of Women at High Risk of Fracture Scientific and Clinical Experience (p. 45)

*Achille Pellegrino*

## VIII SIMPOSIO

**L'ipofosfatasi: Diagnosi e Terapia**

Moderatori: Francesca Giusti, Francesca Torricelli

**10.30**

The diagnosis of osteomalacia (p. 46)

*Laura Masi*

**10.50**

La diagnosi biochimica di ipofosfatasi (p. 47)

*Francesca Marini*

**11.10**

Therapy of hypophosphatasia: clinical cases (p. 48)

*Lothar Seefried*

**11.30 NO ECM**

*Sessione Poster e Coffee Break*

## III LETTURA

Moderatore: Stefano Stagi

**11.45**

XLH: diagnosi, identificazione fratture e pseudo fratture e terapia nel paziente adulto (p. 49-50)

*Giuseppe Guglielmi, Daniela Pasquali*

## IX SIMPOSIO

**Terapie anaboliche nella fragilità ossea**

Moderatori: Pasquale Bianchi, Luisella Cianferotti

**12.15**

The history of Romosozumab (p. 51)

*Maria Luisa Brandi*

**12.30**

Terapie anaboliche pure in osteoporosi (p. 52)

*Bruno Frediani*

**12.45**

L'ortopedico e gli anabolici ossei (p. 53)

*Umberto Tarantino*

**13.00 NO ECM**

*Sessione Poster e Lunch*

## X SIMPOSIO

**Osteoporosi pre-menopausa**

Moderatori: Marco Gambacciani, Felice Petraglia

**14.00**

Fragilità ossea in età giovanile: condizioni predisponenti nella donna (p. 54)

*Metella Dei*

**14.15**

MAMog: Una associazione dedicata (p. 55)

*Rosa Puca*

**14.30**

Il Progetto OFF per la fragilità ossea in gravidanza (p. 56)

*Maria Luisa Brandi*

## IV LETTURA

Moderatore: Vincenzo Denaro

**14.45**

La correlazione tra il microbiota e le patologie dell'apparato muscolo-scheletrico (p. 57)

*Alessandro de Sire*



**VENERDÌ**  
**1 DICEMBRE 2023**

**V LETTURA**

Moderatore: Giovanni Minisola

**15.15**

La medicina personalizzata in osteoporosi: valutare il rischio per scegliere la corretta sequenza (p. 58)

*Maria Luisa Brandi*

**XI SIMPOSIO**

**La terapia con i metaboliti ormonali**

Moderatori: Angelamaria Becorpi, Alessandro Peri

**15.45**

La tiroide (p. 59)

*Alfredo Pontecorvi*

**16.00**

La menopausa (p. 60)

*Marco Gambacciani*

**16.15**

La vitamina D (p. 61)

*Luisella Cianferotti*

**16.30** **NO ECM**

*Sessione Poster e Coffee Break*

**VI LETTURA**

Moderatore: Pasquale Bianchi

**16.45**

Algodistrofia: come curarla e prevenire le complicanze (p. 62)

*Giovanni Iolascon*

**VII LETTURA**

Moderatore: Michele Losco

**17.15**

Il Risedronato nelle malattie osteoarticolari (p. 63)

*Francesca Giusti*

**VIII LETTURA**

Moderatore: Carlo De Bac

**17.45**

Le Acque Minerali per la salute delle ossa: nuove prospettive (p. 64)

*Barbara Pampaloni*

**IX LETTURA**

Moderatore: Guia Maddaleni

**18.15**

Il microbiota intestinale e l'assorbimento di calcio (p. 65)

*Luciano Lozio*

**18.45** **NO ECM**

Assemblea dei Soci OrtoMed

# SABATO 2 DICEMBRE 2023

**08.00**

## **COMUNICAZIONI ORALI (Giovani e Over 40)**

**Moderatori:** Simone Donati, Irene Falsetti

**Valutazione dell'influenza del diabete mellito di Tipo 2 sulla fragilità ossea (p. 89)**

*C. Stomaci, P. Pisani, F.A. Lombardi, G. Luceri, M. Muratore, M. Di Paola, E. Casciaro, F. Conversano, S. Casciaro*

**L'accumulo di metalli tossici influisce sulla qualità di osso e muscolo nell'osteoporosi: uno studio pilota (p. 90)**

*C. Greggi, B. Battistini, V. V. Visconti, M. Albanese, A. Messina, P. De Filippis, B. Gasperini, A. Falvino, L. Palombi, U. Tarantino*

**Denosumab precoce per la prevenzione delle fratture osteoporotiche nelle donne con cancro al seno sottoposte a inibitori dell'aromatasi: uno studio retrospettivo caso-controllo (p. 91)**

*D. Scaturro, S. Tomasello, G. Letizia Mauro*

**Le fratture di olecrano in età pediatrica in pazienti affetti da osteogenesi imperfecta: risultati del trattamento chirurgico nella nostra esperienza e confronto con popolazione generale (p. 92)**

*R. Tambasco, A. Galeotti, D. Guido, G. Beltrami*

**The Impact Survey: early Findings from Italy (p. 93)**

*L. Picaro, L. Panzeri, O. Semler, M. B. Bober, C. Raggio, L. Lande Wekre, I. Westerheim, T. Hart, A. Rossi, T. van Welzenis, M. Rapoport, S. Prince, F. Rauch*

**Prevalenza di fratture maggiori da fragilità (MOF) e gravità della Sarcoidosi in un'ampia casistica di pazienti ambulatoriali (p. 94)**

*C. Mondillo, A. Al Refaie, A. Versienti, G. Manasse, C. Bosi, P. Cameli, E. Bargagli, S. Gonnelli, C. Caffarelli*

**Microindentazione OsteoProbe per la valutazione preoperatoria in vivo della resistenza ossea nella chirurgia ortopedica (p. 95)**

*A. Ciardullo, M. Marcucci, F. Tonelli, F. Giusti, F. Marini, M. L. Brandi*

**Un sistema di chiodo endomidollare a doppia vita telescopica è efficace nel ridurre i cut-out nelle fratture di femore prossimale (p. 96)**

*F. Leggieri, P. Franco, G. Secci, C. Carulli, R. Civinini, M. Innocenti*

**Evidenze di bassa mineralizzazione ossea nella Fenilchetonuria e possibili correlazioni con acidosi metabolica non diagnosticata (p. 97)**

*V. Ercoli, V. Rovelli, J. Zuvadelli, S. Paci, A. Re Dionigi, G. Banderali*

**Case report: Giovane donna di 18 anni con un raro NET gastrointestinale dell'appendice e diagnosi di MEN4 (p. 98)**

*F. M. Bolamperti, F. Giusti, F. Marini, A. Giustina, M. L. Brandi*

**Analisi dell'espressione di neuropeptidi e di NOX4: nuove implicazioni per il metabolismo osseo e il dolore delle patologie osteo-articolari (p. 99)**

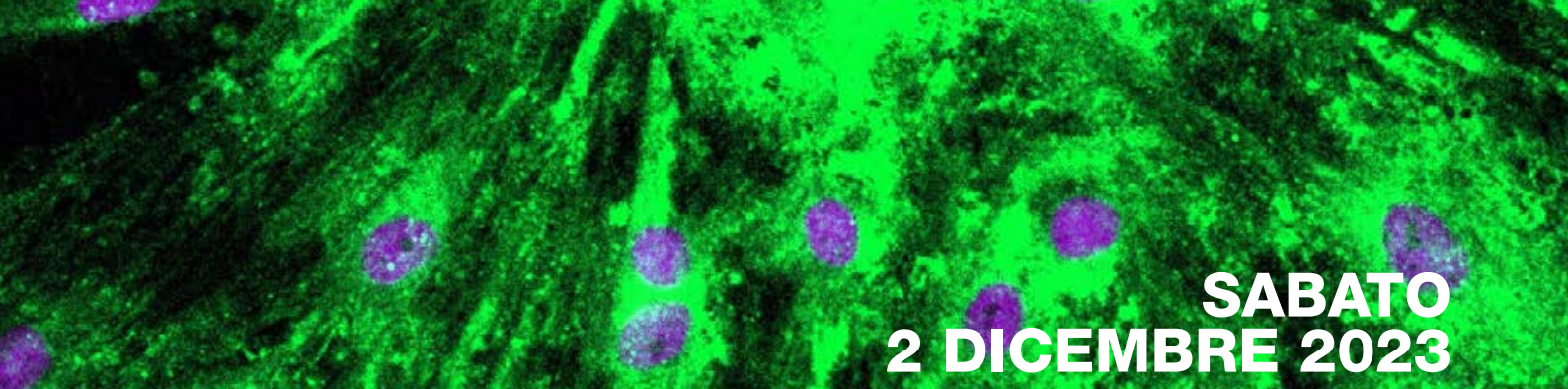
*R. Bonanni, I. Cariatì, S. Gino Grillo, L. Tranquillo, R. Iundusi, E. Gasbarra, V. Tancredi, U. Tarantino*

**Effetti della vitamina D su movimento dentale ortodontico, riassorbimento radicolare esterno e RANKL/RANK/OPG pathway: a systematic review (p. 100)**

*M. Ferrillo, F. Agostini, D. Calafiore, L. Lippi, M. Migliario, A. Giudice, M. Invernizzi, A. de Sire*

**Efficacia di infiltrazioni ecoguidate di acido ialuronico e laserterapia ad alta potenza sul functioning di pazienti affetti da coxartrosi lieve-moderata: pilot randomized controlled trial (p. 101)**

*I. Bartalotta, N. Marotta, R. Zito, F. Pisani,*



**SABATO  
2 DICEMBRE 2023**

*A. Ammendolia, A. de Sire*

**XII SIMPOSIO**

**La chirurgia complessa nel paziente con fragilità ossea**

**Moderatori:** Pasquale Bianchi, Giuseppe Umile Longo

**09.30**

**Le Protesi Articolari**

*Sandro Giannini*

**09.45**

**La Chirurgia nella Caviglia Fragile**

*Francesco Giron*

**10.00**

**La Revisione nelle Fratture Periprotetiche**

*Massimiliano Marcucci*

**10.15**

**La frattura complicata dell'omero**

*Renzo Angeloni*

**X LETTURA**

**Moderatore:** Giampiero Mazzaglia

**10.30**

**Il rapporto OSMED:**

**Una risorsa da utilizzare in ricerca**

*Achille Caputi*

**11.00** **NO ECM**

**Sessione Poster e Coffee Break**

**XI LETTURA**

**Moderatore:** Francesco Conti

**11.15**

**Le terapie digitali: Impariamo a conoscerle**

*Alessandro Ferri*

**XIII SIMPOSIO**

**La fragilità ossea nelle malattie congenite non ossee AB initio**

**Moderatori:** Cinzia Aurilia, Alessandro de Sire

**11.45**

**Malattie Neuromuscolari**

*Antimo Moretti*

**11.55**

**Sindrome di Rett**

*Carla Caffarelli*

**12.05**

**Sindrome di Gaucher**

*Gemma Marcucci*

**12.15**

**Malattia di Pompe**

*Giovanni Iolascon*

**12.25**

**Emofilia**

*Christian Carulli*

**12.35**

**La chirurgia complessa nel paziente con fragilità ossea**

*Giuseppe Umile Longo*

**12.45** **NO ECM**

**Consegna dei premi per i migliori contributi scientifici (presentazioni orali e Poster)**

*Luisella Cianferotti*

**13.00**

**Chiusura del congresso**

**Test ECM di verifica dell'apprendimento e questionario di valutazione evento (disponibili dal 3 al 5 dicembre 2023)**

# POSTER

Poster disponibili nell'Area Expo dal 30 Novembre al 2 Dicembre. L'autore sarà presente per eventuali domande negli orari segnalati nel programma.

**P1 DIFFERENZE IN TERMINI DI RISCHIO DI FRATTURA DA FRAGILITÀ IN DONNE CON OSTEOPOROSI ED OSTEOSARCOPENIA: STUDIO RETROSPETTIVO (p. 104)**

*M. Centaro, F. Romano, M. Airoma, M. Paoletta, S. Liguori, A. Moretti, G. Iolascon*

**P2 RUOLO DEL GENE RET NELLA MINERALIZZAZIONE E NELLA CONDROGENESI (p. 105)**

*G. Palmi, S. Donati, F. Marini, C. Aurilia, F. Giusti, L. Funaro, R. Zonefrati, G. Galli, T. Iantomasi, R. Civinini, F. Tonelli, G. Picchioni, M. L. Brandi*

**P3 CRPS-I E HERPES SIMPLEX VIRUS-1 IN UN PAZIENTE PEDIATRICO: IPOTESI PATOGENETICHE E TERAPEUTICHE (p. 106)**

*F. Tomaino, V. Ciorra, A. D'Emilio, M. Paoletta, S. Liguori, A. Moretti, G. Iolascon*

**P4 MODELLO SPERIMENTALE IN VITRO DI OBESITÀ SARCOPENICA (SO) (p. 107)**

*Z. Spinello, T. M. Autilio, Z. Mersini Besharat, V. Lucarini, G. Catanzaro, I. Zizzari, V. M. Bimonte, S. Migliaccio, L. M. Donini, E. Ferretti, L. Masuelli*

**P5 LA CARATTERIZZAZIONE MUSCOLO-SCHELETRICA DI UNA COORTE DI PAZIENTI ADULTI AFFETTA DA NEUROFIBROMATOSI DI TIPO 1 (p. 108)**

*S. Liguori, M. Paoletta, S. Amato, O. Della Corte, M. Tardugno, P. Gravina, A. Moretti, G. Iolascon*

**P6 EFFICACIA DI INFILTRAZIONI DI ACIDO IALURONICO PER IL MIGLIORAMENTO DELLA FUNZIONALITÀ IN PAZIENTI CON DISTURBI TEMPORO-MANDIBOLARI ARTICOLARI: UMBRELLA REVIEW OF SYSTEMATIC REVIEWS (p. 109)**

*F. Agostini, M. Ferrillo, A. Bernetti, M. Mangone, M. Paoloni, A. de Sire*

**P7 EFFICACIA DELL'OSSIGENO-OZONOTERAPIA IN COMBINAZIONE CON DIFFERENTI TRATTAMENTI RIABILITATIVI SUL DOLORE IN PAZIENTI AFFETTI DA LOMBALGIA: PILOT RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL (p. 110)**

*A. Vimercati, N. Marotta, E. Prestifilippo, L. Lippi, S. Fasano, M. Invernizzi, A. Ammendolia, A. de Sire*

**P8 IMPATTO DEGLI ASANA YOGA SUL FENOMENO DI FLESSIONE E RILASSAMENTO IN DONNE AFFETTE DA LOMBALGIA CRONICA: A PROOF-OF-CONCEPT STUDY (p. 111)**

*A. Tasselli, N. Marotta, M. Sgro, L. Lippi, T. Iona, M. Invernizzi, A. de Sire, A. Ammendolia*

**P9 EFFICACIA DI UN CICLO DI INFILTRAZIONI ECOGUIDATE NELLA BORSA SUBACROMIONDELTOIDEA IN COMBINAZIONE CON FISIOTERAPIA PER LA RIDUZIONE ALGICA IN PAZIENTI CON SPALLA DOLOROSA CRONICA: STUDIO PROSPETTICO DI COORTE (p.112)**

*R. I. De Socio, N. Marotta, E. Prestifilippo, M. Mazzei, S. Fasano, M. Invernizzi, A. de Sire, A. Ammendolia*

**P10 SCHWANNOMI E SCHWANNOMATOSI; IL RUOLO DEL MEZZO DI CONTRASTO ECOGRAFICO NELLA VALUTAZIONE DI DEGENERAZIONI CISTICHE DELLE NEOFORMAZIONI (p. 113)**

*D. Molino, M. C. Dotto, G. L. Desi, F. Molea, F. Arabia, T. Robba*

**P11 RUOLO ANTIPROLIFERATIVO DEL  $\delta$ - TOCOFEROLO E DI SUOI DERIVATI SEMISINTETICI IN CELLULE DI ADENOCARCINOMA DI COLON OVER -ESPRIMENTI IL RECEPTORE ESTROGENICO  $\beta$  (p. 114)**

*I. Falsetti, G. Palmi, R. Zonefrati, K. Vasa, A. Baroncelli, C. Viglianisi, P. Procacci, S. Menichetti, T. Inatomasi, M. L. Brandi*

**P12 STUDIO DEL RUOLO DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE NELLA BIOLOGIA DELLE CELLULE SATELLITI DI MUSCOLO SCHELETRICO UMANO (p. 115)**

*I. Falsetti, G. Palmi, S. Donati, C. Aurilia, L. Margheriti, G. Galli, R. Zonefrati, C. Romagnoli, T. Iantomasi, G. Picchioni, M.L. Brandi*

**P13 IL RUOLO DELLA RISONANZA MAGNETICA NELLA VALUTAZIONE DELLE PATOLOGIE NEUROMUSCOLARI. ANALISI DI PROTOCOLLI E SEQUENZE. (p. 116)**

*M. C. Dotto, G. L. Desi, D. Molino, F. Molea, F. Arabia, T. Robba*

**P14 IL MIDOLLO OSSEO IN RISONANZA MAGNETICA, VALUTAZIONE DI QUADRI NORMALI E PATOLOGICI (p. 117)**

*G. L. Desi, M. C. Dotto, F. Molea, D. Molino, F. Arabia, T. Robba*

- P15 FRAGILITA' OSSEA E DANNO MICROVASCOLARE IN UN A POPOLAZIONE AFFETTA DA SCLEROSI SISTEMICA (p. 118)**  
*I. Carlino, C. Mondillo, A. Al Refaie, G. Manzana, S. Pierguidi, S. Bisogno, S. Gonnelli, C. Caffarelli*
- P16 PROTESI TOTALE DI GINOCCHIO E MASTOCITOSI SISTEMICA: CASE REPORT (p. 119)**  
*L. Brugiaferri, M. Ciuffreda, E. Pisello, S. Sorrenti, J. Silvestri, D. Pigliapoco, A. Amanti, R. Bracco, D. Galante, D. Aucone, C. Piangiatelli*
- P17 RUOLO DI SIRT1, NOX4 E IRISINA NELLE PATOLOGIE MUSCOLOSCHIELETRICHE ETÀ-CORRELATE: UNA NUOVA PROSPETTIVA PER CONTRASTARE L'INVECCHIAMENTO CELLULARE (p. 120)**  
*A. Falvino, I. Cariatì, R. Bonanni, B. Gasperini, A. Chiavoghilefu, U. Tarantino*
- P18 TRATTAMENTO CON ROMOSUZUMAB IN UNA PAZIENTE CON OSTEOGENESI IMPERFETTA DI TIPO 1 (p. 121)**  
*F. Giusti, F. Marini, M. L. Brandi*
- P19 EFFICACIA DELLA CRIOLTRASUONOTERAPIA NEL RECUPERO PRECOCE DI CALCIATORI CON DISTORSIONE ACUTA DI CAVIGLIA: PILOT RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL (p. 122)**  
*C. Covelli, N. Marotta, L. Lippi, V. Ammendolia, R. Spanò, A. Reggiani, M. T. Inzitari, M. Invernizzi, A. de Sire, A. Ammendolia*
- P20 IMPATTO DI NUTRACEUTICI E INTEGRATORI ALIMENTATI SULLE MODIFICHE MITOCONDRIALI IN SOGGETTI ANZIANI: A SYSTEMATIC REVIEW (p. 123)**  
*A. Folli, L. Lippi, F. Uberti, A. Turco, C. Curci, F. d'Abrosca, A. de Sire, M. Invernizzi*
- P21 GRAVE DEFORMITÀ MULTIPLANARE DEGLI ARTI INFERIORI IN UN ADOLESCENTE AFFETTO DA OSTEOGENESI IMPERFETTA – PLANNING E TRATTAMENTO (p. 124)**  
*E. Verme, A. Zanardi, G. Cucca, G. Beltrami, Y. Volpe, S. Lazzeri*
- P22 TRABECULAR BONE SCORE (TBS) E RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTY SPECTROMETRY (REMS) IN PAZIENTI AFFETTI DA OSTEOGENESI IMPERFETTA: STUDIO CROSS-SECTIONAL (p. 125)**  
*C. Mondillo, A. Al Refaie, A. Versienti, G. Manasse, M. D. Tomai Pitinca, S. Gonnelli, C. Caffarelli*
- P23 EFFETTO DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO SULLA DENSITA' MINERALE OSSEA E SULLE FRATTURE NEI PAZIENTI AFFETTI DA SARCOIDOSI: STUDIO LONGITUDINALE (p. 126)**  
*C. Mondillo, A. Al Refaie, A. Versienti, G. Manasse, L. Baldassini, P. Cameli, E. Bargagli, S. Gonnelli, C. Caffarelli*
- P24 OSTEOGENESI IMPERFETTA: STUDIO OSSERVAZIONALE SULLA QUALITÀ DEL TESSUTO OSSEO (p. 127)**  
*F. Miglietta, G. Marcucci, C. Signorini, M. L. Brandi, L. Masi*
- P25 L'IMPORTANZA DEL MONITORAGGIO DELLA SALUTE OSSEA NEL PAZIENTE CON CARCINOMA ALLA PROSTATA (p. 128)**  
*C. Stomaci, F. A. Lombardi, P. Pisani, M. Muratore, M. Di Paola, R. Franchini, F. Conversano, S. Casciaro*
- P26 L'OSTEOTOMIA TIBIALE MEDIALE DI APERTURA CON MASCHERE PAZIENTE SPECIFICO RIDUCE LE CURVE DI APPRENDIMENTO DI TEMPI CHIRURGICI E SCATTI FLUOROSCOPICI (p. 129)**  
*F. Leggieri, M. Chirico, J. Corti, C. Carulli, R. Civinini, M. Innocenti*
- P27 TECNICHE DI RICOSTRUZIONE DEGLI ABDUTTORI NELLE RICOSTRUZIONI NON ONCOLOGICHE DI FEMORE PROSSIMALE (p. 130)**  
*F. Leggieri, L. Cipolleschi, M. Carminati, C. Carulli, R. Civinini, M. Innocenti*
- P28 I PAZIENTI GIOVANI ATTIVI CON LESIONE DELLA RADICE MENISCALE MEDIALE, ESTRUSIONE MENISCALE E LIEVE ARTROSI TRATTATI CON PROTESI MONOCOMPARTIMENTALE PRESENTANO BUONI RISULTATI A MEDIO TERMINE (p. 131)**  
*F. Leggieri, R. J. Saggiocco, J. Corti, C. Carulli, R. Civinini, M. Innocenti*
- P29 MODELLI OSSEI 3D DEL PAZIENTE E GUIDE PERSONALIZZATE NELLA CHIRURGIA DI REVISIONE DELLA RICOSTRUZIONE DEL LEGAMENTO CROCIATO ANTERIORE (p. 132)**  
*F. Leggieri, P. Franco, G. Secci, C. Carulli, R. Civinini, M. Innocenti*

# INFORMAZIONI GENERALI

## SEDE DEL CONGRESSO

Palazzo degli Affari  
Piazza Adua 1  
50123 Firenze

## SEGRETERIA IN SEDE CONGRESSUALE

La segreteria sarà aperta in concomitanza dei lavori scientifici.

## ECM

### ID 286-397676

La società Provider Euromediform srl, sulla base delle normative ministeriali vigenti ha assegnato n. 13,3 crediti formativi per n. 200 partecipanti appartenenti alle seguenti categorie: Medico Chirurgo per tutte le discipline, Biologo, Chimico per la disciplina: Chimica analitica, Dietista, Infermiere, Odontoiatra, Fisioterapista, Tecnico Sanitario di Laboratorio Biomedico, Farmacista per le seguenti discipline: Farmacia Ospedaliera, Farmacia Territoriale.

## OBIETTIVO FORMATIVO

Applicazione nella pratica quotidiana dei principi e delle procedure dell'Evidence Based Practice (EBM - EBN - EBP).

## REQUISITI PER L'ATTRIBUZIONE DEI CREDITI ECM

L'attribuzione dei crediti ECM è subordinata:

- alla partecipazione all'intera durata (90%) dei lavori
- al superamento del Test ECM di verifica dell'apprendimento e compilazione del questionario di gradimento
- alla verifica della professione e disciplina tra quelle accreditate

## QUESTIONARI ONLINE

Il superamento della prova di verifica dell'apprendimento prevede almeno il 75% delle risposte corrette per ogni accreditamento.

## ATTESTATO DEI CREDITI ECM

L'attestato ECM, con valenza legale per l'attribuzione dei crediti assegnati, sarà scaricabile, previo superamento dei requisiti sopraindicati.

## ATTESTATO DI PARTECIPAZIONE

Al termine dei lavori sarà possibile scaricare l'attestato di partecipazione.

## PREMI

Saranno selezionati dal Comitato Scientifico i 10 migliori contributi scientifici (tra Sessione Poster e Sessione Presentazioni Orali) ai quali sarà riconosciuto un premio di € 1.000,00 ciascuno.

Per la consegna del Premio è indispensabile che almeno uno degli autori del lavoro sia presente alla Premiazione prevista il giorno 2 Dicembre 2023 alle ore 12.45 come da programma scientifico.

\*Sezione Under 40 – I Giovani Medici per OrtoMed Una commissione composta da Giovani Soci Under 40 quest'anno si occuperà di promuovere e diffondere l'attività della OrtoMed tra giovani medici, cercando di incrementare la partecipazione attiva all'interno della Società Scientifica ed in particolar modo durante i Congressi Nazionali.

Commissione: Alessandro De Sire - Coordinatore Nazionale, Francesco Conti, Umile Giuseppe Longo - Consiglieri Direttivo, Gaia Palmini. Consigliere Nazionale



# INFORMAZIONI GENERALI

## ISCRIZIONE

La quota d'iscrizione è inscindibile per l'intero percorso formativo.

### QUOTE D'ISCRIZIONE PER LE SEGUENTI PROFESSIONI:

- Medico Chirurgo
- Odontoiatra

entro il 17/10/2023: € 427,00 (IVA inclusa)

dal 18/10/2023: € 488,00 (IVA inclusa)

Il pagamento potrà essere effettuato on-line direttamente sul presente sito seguendo le istruzioni

### QUOTA D'ISCRIZIONE PER LE SEGUENTI PROFESSIONI:

- Biologo
- Infermiere
- Farmacista
- Chimico
- Dietista
- Fisioterapista
- Tecnico Sanitario di Laboratorio Biomedico

Quota unica: € 219,60 (IVA inclusa)

### QUOTA D'ISCRIZIONE PER:

- Specializzando
- Studente

**GRATUITA** previa richiesta di voucher alla Segreteria Organizzativa

L'iscrizione dà diritto:

- all'iscrizione alla Società OrtoMed
- alla cartella congressuale
- alla colazione di lavoro indicata sul programma
- all'attestato di partecipazione.
- ai crediti ECM previo superamento del questionario



# CON LA SPONSORIZZAZIONE NON CONDIZIONANTE DI

**ABIOGEN PHARMA S.P.A.**

**ACQUA ULIVETO (CO.GE.DI. International  
Compagnia Generale Distribuzione)**

**AGNOVOS HEALTHCARE GMBH**

**ALEXION PHARMA ITALY SRL**

**AMGEN SRL**

**BRUNO FARMACEUTICI SPA**

**ECHOLIGHT SPA**

**GEDEON RICHTER ITALIA SRL**

**MEREO BIOPHARMA GROUP PLC**

**ORGANON ITALIA S.R.L.**

**PERSONAL GENOMICS**

**PHILIP MORRIS ITALIA SRL**

**SANDOZ SPA**

**SAVIO PHARMA ITALIA SRL**

**SPA – SOCIETÀ PRODOTTI ANTIBIOTICI SPA**

**THERAMEX ITALY SRL**

**UCB PHARMA SPA**





**XVIII**  
CONGRESSO  
**OrtoMed**

**ORTOMED SOCIETÀ ITALIANA DI ORTOPEDIA  
E MEDICINA E DELLE MALATTIE RARE DELLE OSSA**

Via San Gallo, 123 - 50129 Firenze  
Tel. 055 2337724 - Fax 055 2306919  
societa@ortomed-siom.com  
www.ortomed-siom.com

**SEGRETERIA ORGANIZZATIVA**



Via A. Cesalpino, 5/b  
50134 Firenze  
Tel. 055 795421  
Fax 055 7954280  
info@regiacongressi.it  
www.regiacongressi.it

**PROVIDER**



Via A. Cesalpino 5/b  
50134 Firenze  
Tel. 055 795421  
Fax 055 7954260  
info@euromediform.it  
www.euromediform.it

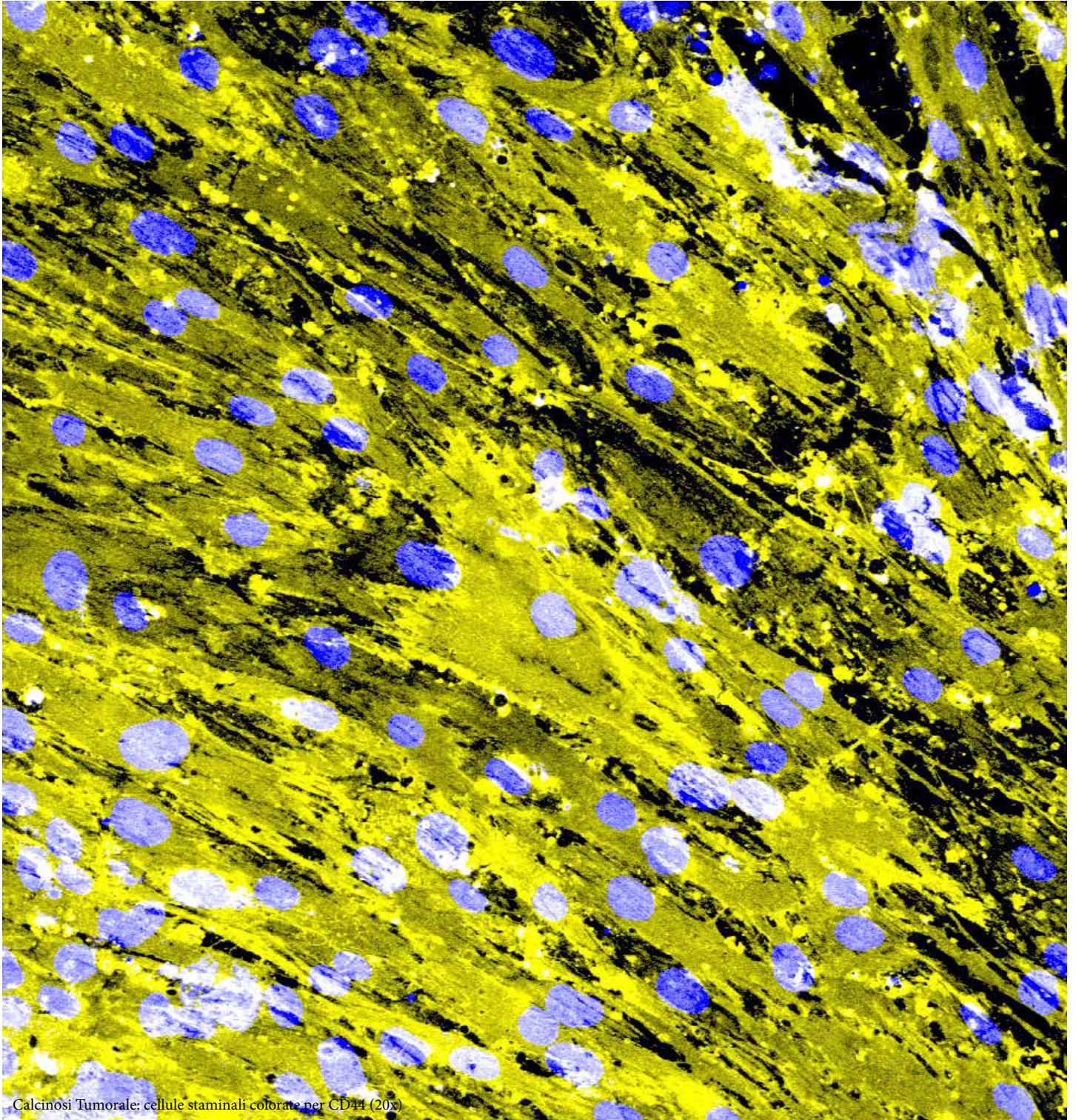
# XIX CONGRESSO

FIRENZE

12 - 14 DICEMBRE 2024

# OrtoMed

Società Italiana di Ortopedia, Medicina  
e delle Malattie Rare dello Scheletro



Calcinosi Tumorale: cellule staminali colorate per CD44 (20x)

OrtoMed Società Italiana di Ortopedia, Medicina e delle Malattie Rare dello Scheletro  
Via San Gallo, 123 - 50129 FIRENZE  
Tel: 055/2337724 Fax: 055/2306919  
societa@ortomed-siom.com



**LETTURE  
E SIMPOSI**



# DIETA MEDITERRANEA E PREVENZIONE DELL'OSTEOPOROSI

L. M Donini

Sapienza Università di Roma

L'osteoporosi rappresenta un diffuso problema di sanità pubblica. La gestione e la prevenzione dell'osteoporosi e del relativo rischio di fratture scheletriche ha come caposaldi uno stile di vita corretto e una corretta alimentazione. Un'alimentazione ben bilanciata (caratterizzato tra le altre cose da un adeguato apporto di Ca), come la dieta mediterranea (DM), si è rivelata benefica per diverse malattie croniche non-trasmissibili e anche la prevalenza di fratture da fragilità è risultata inferiore nell'area mediterranea.

La dieta mediterranea è un modello alimentare caratterizzato da un elevato apporto di frutta e verdura, cereali preferibilmente integrali e olio extravergine di oliva; un moderato apporto di latte e derivati, spezie e frutta secca; un limitato apporto di carni, pesci, legumi, uova.

Può migliorare i fattori di rischio cardiovascolare, il compenso glicemico e l'assetto lipidemico, nonché il tono dell'umore e i sintomi della depressione. L'adesione a lungo termine può ridurre il rischio di eventi e la mortalità cardiovascolari; migliorare la densità minerale ossea, la

massa muscolare e la funzione fisica; prevenire il declino cognitivo; e ridurre il rischio di cancro al seno e la mortalità per tutte le cause.

Andreo-López MC, Contreras-Bolívar V, García-Fontana B, García-Fontana C, Muñoz-Torres M. The Influence of the Mediterranean Dietary Pattern on Osteoporosis and Sarcopenia. *Nutrients*. 2023 Jul 20;15(14):3224. doi:10.3390/nu15143224.

Cano A, Marshall S, Zolfaroli I, Bitzer J, Ceausu I, Chedraui P, Durmusoglu F, Erkkola R, Goulis DG, Hirschberg AL, Kiesel L, Lopes P, Pines A, van Trotsenburg M, Lambrinou I, Rees M. The Mediterranean diet and menopausal health: An EMAS position statement. *Maturitas*. 2020 Sep;139:90-97. doi:10.1016/j.maturitas.2020.07.001

Quattrini S, Pampaloni B, Gronchi G, Giusti F, Brandi ML. The Mediterranean Diet in Osteoporosis Prevention: An Insight in a Peri- and Post-Menopausal Population. *Nutrients*. 2021 Feb 6;13(2):531. doi:10.3390/nu13020531.

# DIETA CHETOGENICA: MA FA BENE ALLO SCHELETRO?

P. Magni

Università degli Studi di Milano e IRCCS MultiMedica

Il mantenimento di una buona struttura ossea e la prevenzione di osteopenia e osteoporosi sono obiettivi importanti nel contesto di ogni approccio nutrizionale per la riduzione del peso corporeo e in particolare della massa adiposa in eccesso presente nell'obesità. Questo aspetto viene tuttavia spesso trascurato anche in soggetti particolarmente a rischio, quali la donna dopo la menopausa e le persone di età avanzata. La dieta chetogenica a basso contenuto calorico (LCKD, low calorie ketogenic diet) e la dieta chetogenica a bassissimo contenuto calorico (VLCKD, very low calorie ketogenic diet) sono diete a basso contenuto di carboidrati e ad alto contenuto di lipidi, che hanno dimostrato di essere efficaci nel ridurre il peso in modo rapido e sicuro, migliorando la composizione corporea, la prestazione atletica e marcatori di salute cardiovascolare e metabolica [1]. Sono attualmente disponibili alcune revisioni sistematiche sulla possibile relazione tra dieta chetogenica e salute dell'osso [2,3].

La dieta chetogenica è stata originariamente dimostrata efficace nell'epilessia infantile. Nel follow-up a lungo termine di bambini epilettici sottoposti a dieta chetogenica è stato riportato un aumento dell'incidenza di fratture ossee con diminuzione della densità minerale ossea. Questi effetti negativi sulla salute dell'osso potrebbero in parte essere spiegati anche con l'uso concomitante di farmaci antiepilettici e la ridotta mobilizzazione, anche se si sa poco sugli effetti della dieta chetogenica stessa e/o sulle alterazioni della vitamina D in questi casi. In una analisi relativa a sette studi di qualità relativamente elevata, non è stato osservato nessun cambiamento significativo della densità della massa minerale ossea dopo LCKD. I risultati non hanno mostrato alcun significativo effetto sul riassorbimento osseo valutato come livello di N-telopeptide urinario, sui livelli di fosfatasi alcalina specifica dell'osso, né alterazioni nel turnover osseo complessivo nei pazienti che hanno seguito la LCKD. Tuttavia, in soggetti di sesso femminile, dopo una perdita di peso del 10%, aumenta il riassorbimento osseo, mentre diminuisce la sintesi di nuovo osso, ma senza aumentare il rischio di osteoporosi. Infine, i pazienti che hanno seguito VLCKD hanno presentato un aumento dei livelli circolanti di vitamina D e una riduzione dei livelli plasmatici dell'ormone paratiroideo.

La VLCKD viene anche proposta ad atleti di livello elevato. Uno studio ha evidenziato probabili effetti negativi sul processo di modellamento/rimodellamento osseo in atleti d'élite dopo una dieta chetogenica LCKD a breve termine, con aumento dei marcatori di riassorbimento (a riposo e post-esercizio) e diminuzione della formazione (a riposo e durante l'esercizio), con solo parziale recupero di tali effetti a seguito del

ripristino acuto della disponibilità di carboidrati.

Nonostante queste osservazioni, sono molto pochi gli studi clinici che sono stati adeguatamente disegnati per studiare l'impatto della dieta chetogenica sulla salute dell'osso. Inoltre, gli aspetti legati alla salute delle ossa non sono in genere menzionati tra le varie patologie metaboliche influenzate positivamente dalle diete chetogeniche.

Tra i meccanismi fisiopatologici che potrebbero giocare un ruolo nel possibile collegamento tra dieta chetogenica e problemi di salute dell'osso vi sono anche l'esistenza di un progenitore comune (cellule mesenchimali staminali) condiviso da ossa, muscolo scheletrico, e tessuto adiposo e la interconnessione funzionale su base ormonale tra questi organi. Pertanto, la fragilità ossea potrebbe essere vista anche come conseguenza di una alterata qualità della nutrizione. Una raccomandazione pratica può consistere, per quanto riguarda soggetti potenzialmente a rischio di osteoporosi, di effettuare una valutazione della densità minerale ossea mediante DXA ed eventualmente dosare alcuni biomarcatori di metabolismo osseo, prima di iniziare una dieta chetogenica.

In conclusione, attualmente non sono stati condotti studi sull'uomo con disegno sperimentale adeguato e robusto, per comprendere in modo definitivo l'impatto della (V)LCKD sulla salute delle ossa. Tali studi, se condotti, potranno chiarire in via definitiva la possibile interazione tra dieta chetogenica e salute dell'osso, aiutando quindi anche a selezionare in modo più accurato i pazienti candidabili a questo tipo di trattamento.

## References

1. Tragni, E.; Vigna, L.; Ruscica, M.; Macchi, C.; Casula, M.; Santelia, A.; Catapano, A.L.; Magni, P. Reduction of Cardio-Metabolic Risk and Body Weight through a Multiphasic Very-Low Calorie Ketogenic Diet Program in Women with Overweight/Obesity: A Study in a Real-World Setting. *Nutrients* 2021, 13, doi:10.3390/nu13061804.
2. Merlotti, D.; Cosso, R.; Eller-Vainicher, C.; Vescini, F.; Chiodini, I.; Gennari, L.; Falchetti, A. Energy Metabolism and Ketogenic Diets: What about the Skeletal Health? A Narrative Review and a Prospective Vision for Planning Clinical Trials on this Issue. *Int J Mol Sci* 2021, 22, doi:10.3390/ijms22010435.
3. Garofalo, V.; Barbagallo, F.; Cannarella, R.; Calogero, A.E.; La Vignera, S.; Condorelli, R.A. Effects of the ketogenic diet on bone health: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2023, 14, 1042744, doi:10.3389/fendo.2023.1042744.

## DIETA VEGANA

S. Migliaccio

*Dipartimento di Scienze Motorie, Umane e della Salute, Università del Foro Italico e Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università Sapienza di Roma.*

La dieta vegana, parte della tradizione vegetariana ha origini molto antiche. La prima «apparizione» si colloca in Oriente. Infatti, religioni orientali, come il Buddismo e l'Induismo, sollecitano i propri fedeli a «convertirsi» al vegetarianismo al fine da intraprendere la via per una realizzazione spirituale. Personaggi illustri del mondo antico e di epoche successive, quali Pitagora, Plutarco, Seneca, Platone e Leonardo da Vinci seguivano un regime alimentare vegetariano. Di una maggiore «purezza spirituale» della dieta vegetariana rispetto a quella onnivora o carnivora, Anche durante il Medioevo, i monaci cattolici rinunciavano a mangiare carne preferendo consumare esclusivamente pasti frugali a base di vegetali, per dominare gli istinti carnali, riportando il tutto ad una spiritualità maggiore di questo tipo di dieta. La dieta vegana esclude completamente qualsiasi prodotto animale, anche derivato come latte, miele e uova, al contrario di alcuni tipi di dieta vegetariana che possono includere alimenti quali il latte e deriva, il pesce e le uova. Vi è adeguatezza nutrizionale della dieta vegetariana quando ben pianificata e, se necessario, integrata. Tuttavia, se non attentamente pianificata, la dieta vegana può provocare un rischio di carenze nutritive. Caratteristiche importanti della dieta a base vegetariana o vegana che sono benefiche per la salute a lungo termine sono un basso apporto di grassi saturi e un elevato apporto di fibre alimentari, mentre caratteristiche potenzialmente deleterie sono il rischio di un basso apporto di alcuni micronutrienti come la vitamina B12, vitamina D, calcio e iodio, in particolare nei vegani. I vegetariani e

i vegani hanno in genere un indice di massa corporea, un colesterolo LDL sierico e una pressione sanguigna più bassi rispetto ai soggetti onnivori, nonché una densità minerale ossea inferiore. In particolare, i vegetariani nello studio EPIC-Oxford hanno un rischio relativamente basso di malattie cardiovascolari, diabete, malattia diverticolare, calcoli renali, cataratta e forse alcuni tumori, ma un rischio relativamente alto di ictus (principalmente ictus emorragico) e di fratture ossee, rispetto agli onnivori. I vegani dell'EPIC-Oxford hanno un rischio inferiore di diabete, malattia diverticolare e cataratta e un rischio più elevato di fratture, ma non ci sono dati sufficienti per trarre conclusioni. In alcuni contesti, l'assunzione di calcio tipicamente differisce poco tra i soggetti onnivori e i vegetariani, ma è sostanzialmente inferiore nei vegani. Gli individui che consumano diete vegane e vegetariane hanno un rischio maggiore di frattura, con risultati più eterogenei per qualsiasi rischio di frattura nei vegetariani. Ci sono ancora pochi studi prospettici che esaminano il rischio di frattura nei vegani e nei vegetariani a confronto agli onnivori. Nonostante alcuni studi suggeriscano un aumento del rischio di frattura nei vegetariani, il rischio di fratture è più elevato nei vegani rispetto a onnivori. E' stato tuttavia descritto come i vegani che integrano la vitamina D e Ca non presentano un rischio di frattura più elevato rispetto a vegetariani e onnivori. Inoltre, quando vegani e vegetariani consumano quantità maggiori di proteine, il rischio di fratture appare ridotto.

# ATTIVITÀ FISICA E RIDUZIONE DEL RISCHIO DELLE FRATTURE

L. Cardinali<sup>1</sup>, S. Migliaccio<sup>1,2</sup>, C. Baldari<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Experimental Medicine, University Sapienza of Rome, Rome, Italy; <sup>2</sup>Department of Movement, Human and Health Sciences, University Foro Italico, Rome, Italy; <sup>3</sup>Department of Theoretical and Applied Sciences, eCampus University, Rome, Italy. 2675

L'osteoporosi è una patologia caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da un deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo, che induce un'aumentata fragilità ossea, con un conseguente aumento del rischio di frattura (1). È noto come l'osteoporosi sia una patologia cronica multifattoriale, pertanto, sia la prevenzione che il trattamento richiedono un approccio multidisciplinare che comprende il coinvolgimento di più figure professionali con l'obiettivo di creare un team di intervento. Tra queste figure troviamo il chinesiologo delle attività motorie preventive e adattate, ovvero lo specialista in scienze e tecniche delle attività motorie preventive e adattate, il cui ruolo è quello di progettare e attuare programmi di attività fisica adattati all'età e alla condizione di salute e volti sia alla prevenzione che al trattamento dell'osteoporosi nei soggetti in condizioni clinicamente stabili. Un'attività fisica regolare e individualizzata contribuisce al mantenimento dell'omeostasi scheletrica, principalmente attraverso due tipi di stimoli meccanici: quello dovuto al carico del peso corporeo per azione della forza di gravità e quello legato alle forze meccaniche esercitate dalla contrazione muscolare. Tuttavia, non solo lo stimolo meccanico, ma tanti altri fattori hanno un ruolo nel regolare il benessere scheletrico. Una recente revisione della letteratura (2) ha evidenziato come l'attività fisica sia associata ad una modulazione della secrezione di estrogeni, di citochine antinfiammatorie e di miocchine, come l'irisina e la miostatina che agiscono su alcuni meccanismi patologici dell'osteoporosi influenzando il processo di rimodellamento. La pratica regolare di attività fisica è determinante nella modulazione dell'omeostasi scheletrica per tutto l'arco della vita. Sebbene l'osteoporosi sia convenzionalmente associata alla menopausa e all'invecchiamento, i fattori predisponenti si stabiliscono già durante l'infanzia e l'adolescenza. Pertanto, la prima strategia di prevenzione dell'osteoporosi e del rischio di frattura consiste nel massimizzare il picco di massa ossea che si verifica entro la terza decade. La quantità di massa ossea accumulata durante l'infanzia e l'adolescenza stabilisce, in un certo senso, il livello della salute dell'osso per tutta la vita adulta dell'individuo. L'American College of Sports Medicine (ACSM) nelle linee guida per l'attività fisica e la salute dell'osso (3) raccomanda nei bambini e adolescenti tutte le attività a carico gravitazionale, durante le quali l'osso deve supportare il peso del corpo, ad alto impatto (come ginnastica, calcio, basket, pallavolo) ed in particolare quelle che coinvolgono corsa e salto con una frequenza di 3 volte a settimana per 10-20 minuti, ad un'intensità vigorosa. Un'ulteriore strategia di prevenzione consiste nel rallentare la perdita di massa ossea che si verifica nell'età adulta, in misura maggiore nelle donne dopo la menopausa con il drastico calo degli estrogeni, rispetto agli uomini. A tal proposito l'ACSM (3) raccomanda attività aerobiche a carico gravitazionale (come correre, giocare a tennis, salire le scale)

in particolare quelle che coinvolgono attività di salto (pallavolo, basket) con una frequenza di 3-5 volte a settimana e attività con sovraccarichi per il rinforzo muscolare con una frequenza di 2-3 volte a settimana, ad un'intensità da moderata a vigorosa per una durata di 30-60 minuti a sessione. In particolare, nelle donne in pre o post menopausa, che rappresentano la popolazione più a rischio e più soggetta ad un calo della densità ossea, gli esercizi di salto di breve durata, ad alto impatto e con periodi di recupero tra sessioni possono essere una strategia efficace per mantenere e migliorare il benessere scheletrico. Infine, altra fondamentale strategia riguarda la prevenzione delle cadute che è un fenomeno che si verifica frequentemente nell'età anziana e che determina un aumento significativo del rischio di frattura. Negli anziani, numerosi fattori contribuiscono alla caduta tra cui un ridotto controllo posturale, problemi visivi, diminuzione della forza muscolare, riduzione della mobilità articolare deterioramento cognitivo, che determinano una riduzione della capacità funzionale ovvero l'abilità a svolgere compiti quotidiani e soddisfare richieste che richiedono uno sforzo fisico. Negli anziani una scarsa funzionalità fisica è associata ad un aumento del rischio di frattura, indipendentemente dalla densità ossea. Pertanto, oltre al dato densitometrico è importante valutare la capacità funzionale attraverso dei test quali la forza di prensione, la potenza degli arti inferiori, la velocità di cammino, il test di equilibrio nella camminata e la capacità di alzarsi dalla sedia e progettare un'attività fisica volta al suo miglioramento. Le linee guida ACSM (3) per la popolazione anziana raccomandano non solo attività aerobiche a carico gravitazionale e attività contro resistenza volte a preservare la massa ossea, ma anche attività multicomponente con una frequenza di 3 volte a settimana che includano esercizi per il controllo della postura, esercizi per l'equilibrio e la coordinazione, esercizi per la flessibilità muscolare ed esercizi per educare al corretto svolgimento delle attività di vita quotidiana.

## Bibliografia

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy (2001). Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*, 285(6), 785–795. <https://doi.org/10.1001/jama.285.6.785>
2. Zhang, L., Zheng, Y. L., Wang, R., Wang, X. Q., & Zhang, H. (2022). Exercise for osteoporosis: A literature review of pathology and mechanism. *Frontiers in immunology*, 13, 1005665. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1005665>
3. Kohrt, W. M., Bloomfield, S. A., Little, K. D., Nelson, M. E., Yingling, V. R., & American College of Sports Medicine (2004). American College of Sports Medicine Position Stand: physical activity and bone health. *Medicine and science in sports and exercise*, 36(11), 1985–1996. <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000142662.21767.58>



# GLI EFFETTI DEL FUMO E DEL VAPING SULL'APPARATO MUSCOLO-SCHELETRICO

G. Palmi<sup>1,2</sup>, G. Li Volti<sup>3</sup>, F. Marini<sup>2</sup>, R. Zonefrat<sup>2</sup>, R. Polosa<sup>3</sup>, M. L. Brandi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia; <sup>2</sup>Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie dell'Osso, FIRMO Onlus, Firenze, Italia; <sup>3</sup>Centro di Ricerca per la Riduzione del danno da fumo (CoEHAR), Università degli Studi di Catania, Catania, Italia

Il fumo di sigaretta è il modo più comune di assumere il tabacco, la cui combustione provoca il rilascio di circa 7000 sostanze chimiche, di cui oltre 150 sono state riconosciute essere altamente tossiche per la nostra salute (1), compromettendo la funzionalità di diversi organi e tessuti, tra cui il tessuto osseo. Il fumo di sigaretta è stato riportato avere un impatto negativo sull'apparato muscolo-scheletrico, riducendo la massa ossea mediante la compromissione del normale turnover osseo, favorendo così l'insorgenza di condizioni patologiche quali osteoartrite, osteoporosi e fratture da fragilità ossea, soprattutto a livello vertebrale (2).

Diversi studi dimostrano che il principale effetto del fumo di sigaretta è quello di favorire il processo di osteoclastogenesi e di inibire l'osteoblastogenesi, rendendo così le ossa fragili e favorendo il rischio di frattura. Smettere di fumare è pertanto l'unico modo per attenuare il danno osseo provocato da anni di fumo di sigaretta. Tuttavia, è ben noto che smettere di fumare è estremamente difficile, soprattutto per il fatto che la nicotina contenuta nel tabacco, e assimilata durante l'aspirazione del fumo di sigaretta, provoca dipendenza.

Negli ultimi anni, a partire dal 2006 sono comparsi sul mercato globale diversi dispositivi per aiutare i fumatori a smettere di fumare, quali le sigarette elettroniche, e nel 2014 i dispositivi a riscaldamento di tabacco, quest'ultime definite dall'Organizzazione Mondiale della Sanità prodotti a tabacco riscaldato (Heated Tobacco Products o HTP), oltre a patch di nicotina, spray o vaporizzatori. Sulla base dei dati collezionati dalla British Broadcasting Corporation è stato stimato un aumento importante dell'utilizzo delle sigarette elettroniche e in particolare degli HTP negli ultimi anni, soprattutto tra i giovani. Il contenuto di nicotina dei dispositivi HTP e delle sigarette elettroniche è simile a quello delle comuni sigarette. Tuttavia, non essendoci la combustione del tabacco, presentano una riduzione dei livelli di sostanze tossiche rilasciate nel fumo (3).

Per questa ragione sono stati proposti come strumenti utili nella riduzione del danno da fumo di sigaretta e nello smettere di fumare. Soprattutto anche per il fatto che si avvicinano molto, con il loro funzionamento, a quella che è la gestualità del fumare, uno degli aspetti che manca di più a coloro che decidono di smettere.

Ad oggi non sono ancora disponibili studi in grado di dimostrare che l'utilizzo delle sigarette elettroniche o degli HTP sia in grado di ridurre i rischi per la salute, come ad esempio il rischio di sviluppo di cancro al polmone. Pochissimi sono inoltre gli studi che valutano gli effetti dell'utilizzo di tali prodotti del tabacco sull'apparato muscolo-scheletrico. Scopo principale del presente studio è quello di condurre una valutazione degli effetti del fumo di sigaretta e dei dispositivi HTP sul processo di osteoblastogenesi utilizzando modelli in vitro di cellule staminali mesenchimali umane, quali progenitori degli osteoblasti maturi, al fine di chiarire i meccanismi mediante i quali la nicotina possa influire sull'osteoblastogenesi e la sua regolazione, nonché di dimostrare gli effetti degli HTP sull'apparato muscolo-scheletrico.

## Bibliografia

1. Cooke, M. The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke. *Chroma* 71, 977 (2010);
2. Wong, P. K., Christie, J. J., & Wark, J. D. (2007). The effects of smoking on bone health. *Clinical science (London, England : 1979)*, 113(5), 233–241.
3. Margham, J., McAdam, K., Forster, M., Liu, C., Wright, C., Mariner, D., & Proctor, C. (2016). Chemical Composition of Aerosol from an E-Cigarette: A Quantitative Comparison with Cigarette Smoke. *Chemical research in toxicology*, 29(10), 1662–1678.

## FUMO E VAPING COME FATTORI DI RISCHIO PER L'OSTEOSARCOPENIA

**E. Piccirilli, U. Tarantino**

*Policlinico Tor Vergata (Roma) Università degli Studi di Roma Tor Vergata*

Il fumo è ormai da tutti conosciuto come un fattore che aumenta il rischio di ammalarsi di patologie cardiovascolari, respiratorie e oncologiche. Smettere di fumare è fondamentale anche per evitare effetti dannosi a carico del sistema muscolo scheletrico e dello scheletro. La biologia ossea è, infatti, fortemente influenzata in maniera negativa dagli effetti del fumo. Una metanalisi accuratamente svolta sulla letteratura a riguardo ha dimostrato come il fumo alteri la fisiologia dell'osso: infatti nei pazienti fumatori si assiste ad un trend uniforme di diminuzione della Bone Mineral Density con un aumento importante del rischio di frattura. In aggiunta, il fumo influisce negativamente sul processo del Fracture Healing, ritardando la guarigione delle fratture: aumenta infatti l'ipossia a livello del focolaio di frattura e l'attività cellulare metabolica anabolica si modifica. Ne consegue un ritardo nel processo di riparazione

della frattura con conseguente aumentato rischio di complicanze post-operatorie. La nicotina esercita una azione dose-dipendente sia diretta che indiretta: alte concentrazioni di nicotina down-regolano l'espressione genica di geni ad azione anabolica sull'osso (riduce la fosfatasi alcalina, l'osteocalcina e la sintesi di collagene tipo I). E' noto inoltre come nei pazienti fumatori sottoposti ad interventi di chirurgia protesica maggiore il rischio di complicanze sia maggiore anche in relazione all'aumentato rilascio di citochine infiammatorie come IL6, IGF1 e TGFbeta che compromettono la mineralizzazione ossea. Per questo motivo è sempre importante informare il paziente sull'alto tasso di complicanze post fratturative e post chirurgiche in caso di consumo di nicotina.

# INFLUENZA DI FUMO E VAPING SUL CROSS-TALK OSSO-MUSCOLO IN AMBITO RIABILITATIVO

F. Tomaino, A. Moretti, G. Iolascon

Università Degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

Il cross-talk muscolo-osso rappresenta un'interazione complessa tra sistema scheletrico e sistema muscolare, che va oltre la loro funzione meccanica e coinvolge una rete di molecole regolatorie. Muscoli e ossa condividono un'origine embrionale comune, il mesoderma, e recenti scoperte indicano che essi agiscono come veri e propri organi endocrini, producendo molecole chiamate miochine e osteochine che influenzano reciprocamente le loro funzioni [1]. Queste molecole possono esercitare effetti bidirezionali autocrini, paracrini ed endocrini. Tra le miochine importanti, l'irisina, la miostatina, l'IGF-1 e l'interleuchina 6 (IL-6) svolgono ruoli chiave. L'irisina, prodotta in risposta all'attività fisica intensa, oltre a favorire la termogenesi, influisce in senso anabolico sul turnover osseo, aumentando la differenziazione degli osteoblasti. La miostatina, un regolatore negativo della massa muscolare, può anche favorire l'osteoclastogenesi, contribuendo alla perdita di massa ossea e al riassorbimento osseo. L'IGF-1 stimola la formazione ossea e la rigenerazione muscolare. L'IL-6, rilasciata durante l'esercizio fisico, può favorire l'osteoclastogenesi. Le principali sostanze prodotte dalle ossa che influenzano i muscoli sono: il RANK Ligando (RANKL) che promuove il riassorbimento osseo e la perdita di massa muscolare; la sclerostina che inibisce la formazione ossea e ostacola crescita e forza muscolare, contribuendo all'atrofia muscolare [2]. Diversi elementi, inclusi fattori genetici, invecchiamento, ritmi circadiani, nutrizione e l'abitudine al fumo possono influenzare il cross-talk osso-muscolo. L'abitudine al fumo sta emergendo come una questione critica per la salute pubblica, a causa dell'introduzione sul mercato e della crescente diffusione delle sigarette elettroniche, che ha comportato un incremento del numero di fumatori. Le principali differenze tra sigaretta tradizionale e sigaretta elettronica risiedono nella combustione del tabacco nella prima, che produce fumo contenente nicotina, mentre nella seconda vi è un dispositivo elettronico che riscalda e aerosolizza liquidi, spesso contenenti nicotina ma privi di tabacco. I vaporizzatori di tabacco, infine, rappresentano un'opzione intermedia, riscaldando invece di bruciare il tabacco. A livello mondiale, si è osservato un incremento del numero di adulti che fanno uso di sigarette elettroniche, passando da 58,1 milioni nel 2018 a 80 milioni nel 2023. In Italia, si stima che circa 1,2 milioni di individui utilizzino sigarette elettroniche. È oramai noto come il fumo di sigaretta influisca negativamente sulla salute ossea e muscolare attraverso diversi meccanismi; aumenta i livelli di RANKL e sclerostina, promuovendo il riassorbimento osseo e inibendo la formazione ossea. Inoltre, influisce su IL-6 e 15, che possono ostacolare il turnover osseo e muscolare. Il fumo può anche aumentare i livelli di miostatina contribuendo alla diminuzione di massa e forza muscolare. Recenti evidenze indicano che anche la sigaretta elettronica

e i vaporizzatori di tabacco potrebbero avere effetti negativi sulla salute muscolo-scheletrica. Il vapore delle sigarette elettroniche sembra infatti influenzare negativamente l'architettura ossea e, alcuni aromi presenti nelle sigarette, sembrerebbero avere una maggiore citotossicità rispetto ad altri. I liquidi aromatizzati delle sigarette elettroniche riducono la vitalità delle cellule ossee e possono aumentare la produzione di collagene di tipo I. In sintesi, sia il fumo di sigaretta che il vaping possono avere effetti nocivi sulla salute muscolo-scheletrica attraverso molteplici meccanismi, influenzando le molecole coinvolte nel cross talk muscolo-osso [3]. Studi scientifici hanno inoltre evidenziato che il fumo di tabacco influisce sulla guarigione di ferite e sulla formazione del callo osseo, in virtù di vari meccanismi, tra cui l'impatto su cellule staminali mesenchimali, fibroblasti e la sintesi di citochine. Sostanze chimiche presenti nelle sigarette, come la nicotina, sono note per ostacolare il rinnovamento dei tessuti molli e il processo di guarigione delle fratture, contribuendo a risultati post-operatori meno favorevoli e a tempi di recupero prolungati. È inoltre da sottolineare che la prevenzione delle cadute è un obiettivo chiave nel management del paziente con fragilità scheletrica, e i pazienti fumatori devono essere informati sui rischi legati al fumo. Un recente studio che ha coinvolto bambini e giovani esposti al fumo di tabacco ha dimostrato che l'esposizione al fumo, sia attivo che passivo, è associata a una maggiore prevalenza di ipovitaminosi D, suggerendo un impatto negativo dell'esposizione al tabacco sui livelli di vitamina D. Queste interazioni, pur richiedendo ulteriori ricerche per una comprensione completa, sottolineano l'importanza della cessazione dell'abitudine al fumo come elemento essenziale per preservare la salute muscolo-scheletrica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Li G, Zhang L, Wang D, AlQudsy L, Jiang JX, Xu H, Shang P. Muscle-bone crosstalk and potential therapies for sarco-osteoporosis. *J Cell Biochem.* 2019 Sep;120(9):14262-14273. doi: 10.1002/jcb.28946. Epub 2019 May 20. PMID: 31106446; PMCID: PMC7331460.
2. Moretti A, Iolascon G. Sclerostin: clinical insights in muscle-bone crosstalk. *J Int Med Res.* 2023 Aug;51(8):3000605231193293. doi: 10.1177/03000605231193293. PMID: 37632438; PMCID: PMC10467411.
3. Otero CE, Noeker JA, Brown MM, Wavreil FDM, Harvey WA, Mitchell KA, Heggland SJ. Electronic cigaretteliquidexposure induces flavor-dependent osteotoxicity and increases expression of a key bone marker, collagen type I. *J Appl Toxicol.* 2019 Jun;39(6):888-898. doi: 10.1002/jat.3777. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30690755; PMCID: PMC6531321.

# DOLORE VERTEBRALE DA FRATTURE DA FRAGILITÀ: IL PROGETTO DI LINEA GUIDA SIOT/SNLG

E. Romanini

Comitato Linee Guida SIOT, Roma

L'incidenza delle fratture vertebrali da fragilità è aumentata con l'allungamento dell'aspettativa di vita della popolazione anziana e rappresenta attualmente circa il 50% delle fratture da osteoporosi. Si tratta di fratture che determinano un notevole impatto sulla qualità di vita dei pazienti, gravate da un tasso di mortalità non trascurabile e da un rischio elevato di recidive e nuove fratture (effetto domino). Tuttavia, a fronte del considerevole interesse socioeconomico, non sono attualmente disponibili né universalmente condivise raccomandazioni diagnostico-terapeutiche basate su evidenze(1).

Allo scopo di colmare questo deficit, la Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT) ha avviato un progetto multidisciplinare per la redazione di una Linea Guida nazionale in collaborazione con l'Università di Milano-Bicocca e sostenuto da numerose Società Scientifiche (FNOPI, GLOBE, OFF, SIAARTI, SIGUIDA, SIMFER, SIMG, SIR, SIRM) e associazioni di pazienti (APMARR, Cittadinanzattiva).

Il progetto è stato sottoposto dalla Commissione Linee Guida SIOT in veste di produttore al Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG) attraverso la piattaforma dedicata e la proposta è stata accettata a dicembre 2022 (LG426 Dolore vertebrale da fratture da fragilità: diagnosi differenziale e trattamento)(2).

Il gruppo di lavoro multidisciplinare è stato costituito all'inizio del 2023 e si è ripetutamente incontrato nel corso dell'anno per definire la metodologia di lavoro e il cronoprogramma.

Sono state identificate tre aree tematiche principali (diagnosi, trattamento

e continuità assistenziale) e sono stati definiti i quesiti clinici. Quindi è stata avviata la fase di ricerca della letteratura, attualmente incentrata sulla fase diagnostica, sia dal punto di vista anamnestico/clinico sia da quello strumentale. A questa fase seguirà la valutazione critica delle evidenze reperite e analogamente si procederà per le altre sezioni.

Si stima che le attività di analisi della letteratura e prima stesura delle raccomandazioni cliniche possano essere completate entro il primo semestre 2024, mentre per la fine dell'anno dovrebbero essere ultimate le successive fasi di revisione da parte degli esperti esterni nominati, degli stakeholders e dei metodologi SNLG.

In conclusione, il progetto si propone di rendere disponibile a tutti i professionisti sanitari un documento di riferimento sul dolore vertebrale da frattura da fragilità, che combini le migliori evidenze scientifiche con l'esperienza clinica multidisciplinare, per favorire una pratica clinica aggiornata, sicura ed etica(3).

1 Jang HD, Kim EH, Lee JC, Choi SW, Kim HS, Cha JS, Shin BJ. Management of Osteoporotic Vertebral Fracture: Review Update 2022. *Asian Spine J.* 2022 Dec;16(6):934-946.

2 <https://www.iss.it/snlg-linee-guida-in-progress>

3 Romanini E. Linee guida SIOT per una pratica clinica aggiornata, sicura ed etica. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2021; 47:99-100



# IL RISCHIO FRATTURATIVO NELLE FRATTURE DA FRAGILITÀ

G. Corrao

ABSTRACT NON PERVENUTO

# VALUTAZIONE DELLA STRUTTURA OSSEA DURANTE LA GRAVIDANZA CON TECNOLOGIA RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI SPECTROMETRY (REMS)

V.A. Degennaro, T. Ghi

Ginecologia ed Ostetricia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

**Introduzione.** L'osteoporosi è dovuta a uno squilibrio tra attività osteoblastica e osteoclastica. In particolare, alcuni fattori (livelli più elevati di estrogeni e di vitamina D) inducono un aumento dell'attività osteoblastica con un impatto positivo e protettivo sullo stato di salute delle ossa. L'attività osteoclastica invece ha un impatto negativo ed è influenzata da: assunzione di calcio dall'osso materno durante gravidanza e allattamento, fattori ormonali (iperparatiroidismo, ridotta quantità di estrogeni), somministrazione di alcuni farmaci (uso cronico di glucocorticoidi, inibitori di aromatasi) ecc. La struttura ossea materna è la più grande riserva di calcio per il feto durante la gravidanza e si sostiene che questo porti a una riduzione della densità minerale ossea (BMD), nelle gravide. Le conseguenze dell'aumento dell'attività osteoclastica durante la gravidanza sono: osteoporosi transitoria dell'anca associata alla gravidanza (TOH), fragilità ossea, rischio di fratture non traumatiche e dolore articolare (anca, colonna vertebrale lombare, polsi). In questo contesto, l'OMS fornisce raccomandazioni specifiche sulla supplementazione di vitamina D per ridurre il rischio di fratture nelle gravide. Finora non è stato possibile quantificare la perdita ossea durante la gravidanza, poiché l'esame DXA ricorre all'uso di radiazioni ionizzanti, pertanto, la mancanza di tecniche diagnostiche "radiation-free" ha portato ad una sotto diagnosi in questi soggetti. Quest'ultima induce un aumento della morbilità, dell'insorgenza di fratture da fragilità e una riduzione della qualità della vita. A tal proposito è stata introdotta la tecnologia REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry) che supera i limiti della tecnologia DXA. REMS è una tecnologia priva di radiazioni applicata ai siti anatomici di riferimento per la diagnosi di osteoporosi (colonna vertebrale e femore prossimale) e la valutazione del rischio di frattura. Lo scopo di questo studio è valutare lo stato dell'arte della tecnologia REMS in ambito ostetrico, la quale ha documentato per la prima volta la variazione e la riduzione della densità ossea in gravidanza.

**Metodi.** È stata eseguita una revisione della letteratura scientifica sull'utilizzo della tecnologia REMS in gravidanza.

**Risultati.** Dall'analisi della letteratura più recente, si evidenzia che è stata valutata tra due gruppi (donne gravide e gruppo di controllo) la differenza di BMD attraverso uno studio osservazionale mediante

l'impiego della tecnologia REMS. Lo studio coinvolge un gruppo di 78 donne gravide (37a settimana gestazionale) confrontate con un gruppo di controllo (78 donne non gravide). I due gruppi sono stati abbinati per età, BMI ed etnia. Tutte le donne sono state sottoposte a scansione femorale con REMS. È stato eseguito un T-Test per valutare la differenza di BMD del collo femorale tra i due gruppi, il quale ha dimostrato una riduzione dell'8.1% della BMD nelle donne in gravidanza rispetto al gruppo di controllo. Successivamente analisi di regressione lineare sono state utilizzate per studiare l'associazione tra la BMD e le caratteristiche delle pazienti. I dati hanno mostrato una correlazione positiva tra BMD e BMI e negativa tra BMD ed età, inoltre il valore di BMD risulta influenzato dall'etnia risultando più basso nelle donne caucasiche rispetto alle donne non caucasiche. Non è stata dimostrata alcuna correlazione tra riduzione ossea e parità. Presso l'Ospedale Universitario di Parma è stato condotto uno studio longitudinale con la tecnologia REMS per valutare i cambiamenti di BMD sul collo femorale tra il primo e il terzo trimestre di gravidanza. Un totale di 65 gravide sono state sottoposte a scansione femorale REMS al primo e al terzo trimestre, in seguito è stata calcolata la differenza tra i valori di BMD ottenuti nei due trimestri. I risultati confermano una riduzione significativa del valore di BMD femorale tra primo e terzo trimestre. L'ulteriore studio recente riporta, inoltre, il caso di una giovane madre con osteoporosi post-gravidica, nella quale si è osservata una significativa riduzione della BMD e crolli vertebrali multipli. In seguito al trattamento di 2 anni con teriparatide, nonostante l'incremento del valore di BMD riscontrato sia con DXA, la REMS ha rilevato un valore significativamente più basso a livello del rachide lombare, causato probabilmente dalla nota influenza delle fratture vertebrali sulle misurazioni di BMD.

**Conclusioni.** La tecnologia REMS permette di dimostrare, come atteso, una significativa riduzione dei valori di BMD sia tra donne in gravidanza e donne non gravide (circa 8%), che tra primo e terzo trimestre di gravidanza (circa 2%). A tal proposito REMS può essere utilizzata per la valutazione e la diagnosi dello stato di salute dell'osso e del rischio di frattura, rappresentando un approccio efficace per prevenire il danno osseo e migliorare la salute psicofisica delle donne in gravidanza e in allattamento.

## REMS E FRACTURE RISK SCORE

G. Adami

*Università degli Studi di Verona*

La valutazione accurata della densità ossea e del rischio di frattura rappresenta un aspetto cruciale nella gestione clinica dei pazienti affetti da condizioni osteo-metaboliche. La metodica REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry) si è rivelata un metodo promettente per valutare in modo preciso e non invasivo la densità ossea, consentendo una valutazione tempestiva e accurata della fragilità ossea. In questo contesto, il concetto di "Fragility Score" emerge come una misura adimensionale, derivata dalla metodica REMS, che integra diversi parametri ecografici per fornire una valutazione complessiva della fragilità ossea. Questo score, rappresentando un indice sintetico del rischio di frattura, può fornire un prezioso strumento per la valutazione del rischio individuale e per la pianificazione di interventi terapeutici personalizzati.

Nel corso di questa relazione, saranno presentati i risultati dei più recenti studi clinici condotti per valutare l'efficacia e l'affidabilità della metodica REMS e del Fragility Score. I dati presentati confermano la validità di questo approccio innovativo, evidenziando la sua capacità di prevedere in modo accurato il rischio di frattura e di supportare decisioni terapeutiche mirate.

Saranno discussi i potenziali impieghi pratici del Fragility Score nella pratica clinica, con un focus sulle possibili implementazioni di protocolli di monitoraggio e interventi terapeutici personalizzati. La metodica REMS e il Fragility Score si delineano così come strumenti promettenti per migliorare la valutazione e la gestione del rischio di frattura, contribuendo significativamente alla qualità della cura e alla salute ossea dei pazienti.

## REMS IN RARE BONE CONDITIONS

S. Gonnelli, C. Caffarelli

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

La densitometria ossea (DXA) è la tecnica diagnostica più utilizzata per la diagnosi di osteoporosi mediante analisi della densità minerale ossea (BMD) a livello del rachide lombare e del femore prossimale. Recentemente, un approccio ecografico innovativo per la diagnosi dell'osteoporosi, direttamente applicabile sia sul collo del femore che sulla colonna lombare, è stato introdotto e validato clinicamente mediante studi monocentrici e multicentrici. Questa nuova metodica è stata definita come Multi spettrometria ecografica a Radiofrequenza (REMS). Gli studi effettuati hanno confermato come la REMS possa rappresentare un ulteriore importante mezzo per la valutazione precoce del rischio di frattura e della qualità dell'osso. I dati clinici disponibili suggeriscono che, REMS potrebbe avere un notevole impatto benefico sui protocolli diagnostici e sulla gestione del paziente nella routine clinica. Visto l'assenza dell'impiego di radiazioni ionizzanti la metodica REMS può essere utilizzata per la diagnosi di osteoporosi e per la valutazione del rischio di frattura in donne in gravidanza e in pazienti pediatrici; può essere applicata, inoltre, nei casi di osteoporosi secondaria (pazienti diabetici, nefropatici, oncologici, ecc.). Non richiedendo protezione radiologica e grazie alla sua trasportabilità, può essere utilizzata anche nella valutazione dei pazienti fratturati ed ospedalizzati/allettati. Un campo di grande interesse è rappresentato anche dall'impiego della metodica REMS nei pazienti pediatrici e adolescenti. In particolare, sia l'assenza di radiazioni ionizzanti, la facile esecuzione ed in breve tempo, la minore dipendenza dal movimento rendono questa metodica ottima per la valutazione dello stato osseo in popolazioni pediatriche. Un altro interessante campo di applicazione è rappresentato dall'utilizzo di tale metodica nell'ambito delle malattie rare dello scheletro. In particolare, un recente lavoro ha valutato l'utilizzo della nuova metodica nella valutazione dello stato osseo nei pazienti affetti da osteogenesi imperfetta (OI). L'osteogenesi imperfetta è un raro disordine ereditario del tessuto connettivo, caratterizzato da fragilità

ossea e aumentato rischio di frattura. Molti studi hanno riportato che nell'OI la microarchitettura ossea è marcatamente alterata, tale alterazione è dovuta sia ad una riduzione dello spessore trabecolare che ad una riduzione dello spessore corticale determinando una maggiore porosità intracorticale. Infatti nei soggetti affetti da OI, la BMD misurata attraverso la DXA è solo leggermente ridotta e talvolta addirittura aumentata, ed inoltre, la misurazione della BMD della colonna lombare (LS-BMD) è spesso resa difficile dalla presenza di scoliosi e di fratture pregresse e pertanto la DXA non è sempre in grado di riflettere la qualità ossea e la fragilità ossea negli individui con OI. In un recente studio, sono stati arruolati 41 soggetti con diagnosi clinica o genetica di OI di tipo I, III o IV in base alla classificazione di Sillence. La BMD valutata sia con metodica DXA che con metodica REMS in tutti i siti scheletrici nei soggetti con OI è risultata più bassa rispetto ai controlli sani. Suddividendo i pazienti con OI sulla base della classificazione di Sillence, non ci sono state differenze significative tra la BMD-LS ottenuta con metodica DXA nei soggetti con OI tipo I rispetto ai soggetti con OI tipo III e IV. Al contrario, i pazienti con OI gruppo III e IV hanno presentato valori significativamente più bassi sia del trabecular bone score (TBS) che della BMD-LS ottenuta con metodica REMS rispetto ai pazienti con OI tipo I. Nello studio è riportata anche una buona correlazione tra LS-BMD ottenuta mediante la metodica REMS e il TBS confermando come la tecnica REMS potrebbe essere utilizzata per valutare altre qualità ossee rispetto alla BMD. Questa ipotesi è ulteriormente confermata dal fatto che valori sia di TBS che di LS-BMD ottenuti con metodica REMS erano significativamente più bassi nei pazienti OI di tipo III-IV rispetto a quelli con OI di tipo-I. Pertanto la valutazione della densità minerale ossea e del rischio di frattura utilizzando la tecnologia REMS rappresenta uno strumento nuovo, utile e promettente nei pazienti affetti da malattie rare dello scheletro come l'osteogenesi imperfetta.



# RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI SPECTROMETRY (REMS) NELLE UNITÀ DI FRATTURA

M. L. Brandi

Università Vita-Salute San Raffaele, Milano e Fondazione FIRMO, Firenze, Italia

**Introduzione.** Nel mondo oltre 200 milioni di persone soffrono di osteoporosi. Si stima, infatti, che circa il 90% delle persone che ne soffrono non abbiano mai ricevuto alcun tipo di diagnosi e che solo il 3% delle persone che ha subito una frattura da fragilità (FF) abbia precedentemente eseguito un test diagnostico. Focalizzando l'attenzione sul contesto Nazionale italiano, sono stati registrati nel 2019, 4.359.000 individui affetti da osteoporosi, rappresentati dal 79.8% da donne e il 20.2% da uomini. Al fine di ridurre l'incidenza delle ri-fratture e i costi economici e sociali legati alle FF, è necessario creare delle Unità di Frattura (Fracture Liason Service FLS), il cui ruolo è la gestione totale del paziente fragile e l'implementazione di modelli multidisciplinari di presa in carico, gestione e monitoraggio dei soggetti che hanno subito una prima frattura osteoporotica. Il principale problema clinico è legato alla necessità di garantire la continuità assistenziale per i pazienti fragili (pazienti allettati ed immobilizzati, ecc.) per consentire loro di ricevere un costante monitoraggio della salute ossea, anche presso il proprio domicilio, alleggerendo il peso delle strutture ospedaliere. Come indicato anche dalle Linee Guida Ministeriali intersocietarie, REMS risponde al principale problema clinico della continuità assistenziale e consente di fare prevenzione primaria e secondaria delle fratture.

**Metodi.** La tecnologia REMS permette di valutare lo stato di salute dell'osso attraverso una semplice scansione ecografica sui siti assiali di riferimento (colonna e femore) rispettivamente di 80' e 40' secondi, basandosi sull'analisi dei segnali ecografici nativi grezzi non filtrati acquisiti durante la scansione ecografica. Lo stato di salute dell'osso viene valutato attraverso il confronto degli spettri dei segnali analizzati con modelli spettrali di riferimento precedentemente derivati da pazienti osteoporotici e sani, fornendo come output i parametri densitometrici BMD, T-score e Z-score. Poiché l'analisi REMS è caratterizzata dall'elaborazione parallela dei segnali non filtrati di più singole linee di scansione, REMS è in grado di escludere automaticamente artefatti, calcificazioni o osteofiti ecc. Per mezzo del Fragility Score (FS) REMS permette, inoltre, di valutare la fragilità dell'osso ed il suo conseguente

rischio di frattura. Questo parametro altamente innovativo è indipendente dalla BMD e permette di valutare la qualità della microarchitettura ossea. Il FS è ottenuto dal confronto dello spettro ricavato dal paziente, con modelli spettrali di riferimento ottenuti da pazienti che hanno subito o meno una frattura osteoporotica.

**Risultati.** Per garantire una corretta gestione delle fratture da fragilità, ad ottobre 2021 sono state redatte le nuove Linee Guida (LG) Ministeriali dal titolo "Diagnosi, stratificazione del rischio e continuità assistenziale delle Fratture da Fragilità", in collaborazione con l'Istituto superiore di Sanità e le più importanti Società Scientifiche ed Associazioni di pazienti. Le nuove LG Ministeriali hanno previsto l'inclusione della REMS come tecnologia per la risoluzione dei bisogni clinici irrisolti. Tali LG trattano proprio il tema della continuità assistenziale, della possibilità di eseguire diagnosi e cure anche al domicilio del paziente, dell'importanza dell'appropriatezza diagnostica e del miglioramento della diagnosi di osteoporosi e delle fratture da fragilità nella routine clinica. Nelle LG REMS viene riconosciuta come elemento diagnostico densitometrico in grado di facilitare il percorso assistenziale del paziente grazie ai suoi numerosi vantaggi (fornire informazioni quanti-qualitative dell'osso, elevata accuratezza e precisione, possibilità di predire il rischio di frattura, natura non ionizzante e portabilità). Numerosi studi clinici ne confermano inoltre l'utilità nell'ottimizzazione delle FLS per la sua capacità di eseguire un monitoraggio a breve e lungo termine pre- e post-frattura, di valutare la qualità dell'osso prima dell'intervento chirurgico per scegliere al meglio l'elemento protesico da utilizzare, di garantire un trattamento personalizzato monitorando l'aderenza alla terapia e di valutare il muscolo.

**Conclusioni.** Sulla base delle evidenze pubblicate e dei dati disponibili, REMS può ottimizzare la gestione del paziente nelle unità di frattura e può garantire l'appropriatezza diagnostica e la continuità assistenziale permettendo alle strutture che se ne dotano di adeguarsi alle LG Ministeriali.

## DEFINITION OF SARCOPENIA

Roger A. Fielding PhD

*D. Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University, Director and Senior Scientist, Nutrition, Exercise Physiology, and Sarcopenia Laboratory, Professor of Nutrition and Medicine, Friedman School of Nutrition Science and Policy, Tufts University School of Medicine, Associate Director Boston Claude D. Pepper Older Americans Independence Center*

The age-related loss of skeletal muscle mass and function, sarcopenia, is associated with well-characterized functional limitations, physical disability, and distal clinically relevant outcomes such as falls, fractures, and death (1-3). Underlying these age-related changes are physiological changes in the force/power generating capacity of skeletal muscle that appear to be driven by changes in skeletal contractile protein function, metabolic derangements and alterations in neuromuscular activation. Clinically-relevant age-associated changes in skeletal muscle biology include alterations in gene transcription, mitochondrial stability, anabolic capacity, and metabolic flexibility. Underlying molecular targets have been identified in skeletal muscle that are potential sites for the development of therapeutic interventions. In my presentation, I will provide a state of the art update on key therapeutic targets for components of the sarcopenia syndrome. Two major classes of therapies, selective androgen receptor activation (SARM) and inhibition of myostatin signaling (Anti-myostatin), have emerged as leading targets for treatment of sarcopenia. However, more recently, additional relevant novel pathways have been uncovered that show promise. These include approaches that target skeletal muscle excitation-contraction coupling (E-C coupling) such as the selective activation of skeletal muscle troponin proteins, and targets that stimulate biogenesis or stability of mitochondria and their upstream activators (eg: sirtuins). I will summarize the available clinical trials data on these emerging novel pathways and discuss the barriers towards regulatory approval for these indications which include the development of an international consensus definition of sarcopenia and establishment of treatment guidelines (4).

### Literature cited:

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. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. Journal of the American Medical Directors Association. 2011;12(4):249-56. Epub 2011/04/30. doi: 10.1016/j.jamda.2011.01.003. PubMed PMID: 21527165; PMCID: 3377163.
2. Bhasin S, Travison TG, Manini TM, Patel S, Pencina KM, Fielding RA, Magaziner JM, Newman AB, Kiel DP, Cooper C, Guralnik JM, Cauley JA, Arai H, Clark BC, Landi F, Schaap LA, Pereira SL, Rooks D, Woo J, Woodhouse LJ, Binder E, Brown T, Shardell M, Xue QL, D'Agostino RB, Sr., Orwig D, Gorsicki G, Correa-De-Araujo R, Cawthon PM. Sarcopenia Definition: The Position Statements of the Sarcopenia Definition and Outcomes Consortium. J Am Geriatr Soc. 2020;68(7):1410-8. Epub 2020/03/10. doi: 10.1111/jgs.16372. PubMed PMID: 32150289.
3. Cawthon PM, Manini T, Patel SM, Newman A, Travison T, Kiel DP, Santanasto AJ, Ensrud KE, Xue QL, Shardell M, Duchowny K, Erlandson KM, Pencina KM, Fielding RA, Magaziner J, Kwok T, Karlsson M, Ohlsson C, Mellstrom D, Hirani V, Ribom E, Correa-de-Araujo R, Bhasin S. Putative Cut-Points in Sarcopenia Components and Incident Adverse Health Outcomes: An SDOC Analysis. J Am Geriatr Soc. 2020;68(7):1429-37. Epub 2020/07/08. doi: 10.1111/jgs.16517. PubMed PMID: 32633824; PMCID: PMC7508260.
4. Fielding RA, LeBrasseur NK. Editorial: Outcomes for Regulatory Approval in Geriatrics: Embracing Loss of Mobility and Mobility Disability as Clinically Meaningful Therapeutic Indications. J Nutr Health Aging. 2023;27(7):496-7. Epub 2023/07/27. doi: 10.1007/s12603-023-1944-7. PubMed PMID: 37498095.

# POSITION PAPER ORTOMED ON PHYSICAL EXERCISE AND SARCOPENIA IN OLDER PEOPLE: AN UPDATE

A. Moretti, M. Centaro, G. Iolascon

Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

La sarcopenia è la perdita, associata all'invecchiamento, della massa e della funzione del muscolo scheletrico. Negli ultimi anni la ricerca scientifica ha posto grande attenzione alla definizione dei criteri diagnostici di tale condizione clinica, che attualmente è riconosciuta come una malattia muscolare con uno specifico codice identificativo (ICD-10: M62.84) [1]. L'algoritmo diagnostico per l'individuazione dei pazienti sarcopenici si compone di progressive fasi, coinvolgendo l'impiego di questionari dedicati come il SARC-F, metodiche di misurazione oggettiva (dinamometrica) della forza muscolare e tecniche di imaging (es. DXA, BIA) per la misurazione della massa muscolare. Secondo le linee guida internazionali sulla gestione della sarcopenia, l'esercizio terapeutico è fortemente raccomandato per migliorare la massa muscolare, la forza muscolare, e la performance fisica; tuttavia, gran parte delle evidenze a supporto di tale intervento deriva da studi condotti su pazienti anziani non sarcopenici. Tra le tipologie di esercizio terapeutico, le suddette linee guida si riferiscono principalmente al rinforzo muscolare (contro resistenza), che prevede l'esecuzione di movimenti corporei contro resistenze esterne. La prescrizione dell'esercizio terapeutico deve considerare sia le condizioni clinico-funzionali (ad esempio la presenza di sarcopenia severa) sia le preferenze individuali del paziente sarcopenico [2]. Il rinforzo muscolare dovrebbe avere come target soprattutto i grandi gruppi muscolari, e includere programmi di esercizio contro resistenza a bassa intensità (LIRT), sufficienti per il miglioramento della forza, o a ad alta intensità (HIRT), necessari per ottenere ulteriori benefici in termini di miglioramento della massa e della funzione muscolare. Le evidenze disponibili, suggeriscono che un programma di esercizio terapeutico ideale per il paziente sarcopenico dovrebbe essere multimodale, comprendendo non solo il rinforzo muscolare, ma anche l'esercizio aerobico e programmi di controllo dell'equilibrio. Tale approccio potrebbe essere più gradito al paziente rispetto a una singola tipologia di esercizio, migliorandone l'aderenza a lungo termine. Nonostante l'esercizio terapeutico multimodale migliori la massa e la funzione muscolare, tali benefici tendono a perdersi durante un periodo di prolungata inattività fisica [3]. La prescrizione dell'esercizio terapeutico deve prevedere un'adeguata definizione dell'intensità, del volume (ad esempio ripetizioni e serie di un esercizio), della frequenza, degli intervalli di riposo e della durata, che avranno parametri di misurazione differenti in base alla tipologia di esercizio. Le modalità di esecuzione dell'esercizio sono molteplici.

I programmi di training aerobico sono utili per migliorare la resistenza allo sforzo prolungato (endurance muscolare e cardiorespiratoria), attraverso l'ottimizzazione della funzione mitocondriale. Per ottenere benefici significativi, sarebbe preferibile iniziare con esercizi ad intensità bassa, aumentandola gradualmente fino a raggiungere il 50-60% della frequenza cardiaca massima e tali esercizi dovrebbero essere effettuati in sedute della durata di almeno 20-30 minuti, per almeno tre volte a settimana. I programmi di training dedicati al controllo dell'equilibrio statico e dinamico trovano il loro razionale d'impiego nella graduale riduzione del controllo posturale durante l'invecchiamento, soprattutto a causa della riduzione della forza muscolare, che aumenta il rischio di cadute. Il training per il controllo dell'equilibrio dovrebbe essere eseguito per almeno tre volte a settimana. Il rinforzo muscolare dovrebbe essere eseguito almeno due giorni a settimana, iniziando con intensità pari al 50-760% dell'1 repetition maximum (RM) per poi progredire al 60-80% dell'1 RM, con circa 10 esercizi per sessione. In conclusione, una corretta prescrizione dell'esercizio terapeutico è essenziale per massimizzarne gli effetti benefici nella gestione della sarcopenia. Il rinforzo muscolare rappresenta un pilastro nel trattamento di questa condizione, contribuendo in modo significativo a migliorare la funzione muscolare. Inoltre, l'approccio multicomponente offre diversi vantaggi, tra cui una maggiore aderenza al trattamento. L'adozione di protocolli di prescrizione adeguati, come quelli proposti da ORTOMED, possono contribuire in modo significativo al recupero funzionale e al benessere dei pazienti affetti da sarcopenia.

## Bibliografia

1. Iolascon G, Di Pietro G, Gimigliano F, et al. Physical exercise and sarcopenia in older people: position paper of the Italian Society of Orthopaedics and Medicine (OrtoMed). Clin Cases Miner Bone Metab. 2014 Sep;11(3):215-21.
2. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, et al. International Clinical Practice Guidelines for Sarcopenia (ICFSR): Screening, Diagnosis and Management. J Nutr Health Aging. 2018;22(10):1148-1161. doi: 10.1007/s12603-018-1139-9.
3. Shen Y, Shi Q, Nong K, et al. Exercise for sarcopenia in older people: A systematic review and network meta-analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2023 Jun;14(3):1199-1211. doi: 10.1002/jcsm.13225.

## SARCOPENIA AND RISK OF FALLS

M. Invernizzi

Associate Professor in Physical and Rehabilitation Medicine, Department of Health Sciences University of Eastern Piedmont

La sarcopenia è stata definita dall'EWGSOP come una sindrome caratterizzata dalla presenza di una ridotta massa muscolare, una ridotta forza muscolare e una compromissione della performance fisica (sarcopenia grave) [1]. Le cadute accidentali, sono invece definite come cambiamenti improvvisi, involontari e non intenzionali nella posizione del corpo di una persona, che implicano un contatto traumatico con il suolo e rappresentano una causa significativa di disabilità e morte tra la popolazione anziana. Infatti, le cadute accidentali costituiscono il problema di salute più diffuso tra gli anziani e possono causare lesioni ai tessuti molli e fratture, e persino comportare la morte nei casi più gravi [2]. In questo contesto, la sarcopenia potrebbe causare una diminuzione delle prestazioni fisiche, con conseguenti implicazioni rilevanti per l'equilibrio e un aumento del rischio di cadute, il tutto collegato ad un aumentato rischio di fratture da fragilità [3].

In linea di massima, la maggior parte delle cadute non è imputabile a una singola causa, ma è piuttosto il risultato di varie interazioni tra un individuo che ha una predisposizione a cadere e fattori di rischio tra i quali si annoverano: i cambiamenti legati all'età nella forza e nell'equilibrio, condizioni mediche associate all'invecchiamento come l'osteoartrite, sarcopenia, problemi di vista e demenza, l'uso di farmaci psicotropi e la tipologia di calzature indossate. Alcuni studi si sono focalizzati sui fattori acuti che innescano le cadute, anche se emerge che i fattori ambientali (come pavimenti bagnati, illuminazione insufficiente e altezza del letto inadeguata) e situazionali ad aumentato rischio (per esempio, elevato turnover dei caregiver) svolgono un ruolo importante nel determinare il rischio di cadute.

Una recente metanalisi ha evidenziato che gli anziani con sarcopenia hanno un rischio significativamente maggiore di caduta e di conseguenti fratture da fragilità rispetto a coloro che non soffrono di sarcopenia. Questo mette in evidenza la necessità di diagnosticare tempestivamente la sarcopenia e di intervenire efficacemente per trattarla, poiché essa rappresenta un fattore di rischio modificabile in prevenzione primaria sia di cadute che di fratture.

Nonostante ci siano evidenze di alta qualità a favore di una gestione riabilitativa integrata delle comorbidità disabilitanti legate all'età, è essenziale valutare attentamente la sostenibilità di tali interventi dal punto di vista del costo ed efficacia. Risulta, dunque, importante superare le barriere alla somministrazione dei trattamenti, come la carenza di risorse e le difficoltà nell'accesso alle strutture di assistenza. Durante la pandemia da COVID-19, diversi anziani sono rimasti isolati al domicilio con conseguenze disastrose per il loro stato funzionale e la loro partecipazione sociale. Pertanto, negli ultimi anni si è osservato un crescente interesse verso soluzioni di telemedicina e telereabilitazione

che potrebbero migliorare la fornitura di assistenza sanitaria ai soggetti anziani migliorando la loro funzionalità e riducendo la disabilità. Inoltre, sono stati recentemente proposti diversi programmi di telemedicina per migliorare sia lo screening che l'intervento terapeutico in questi pazienti. Altrettanto importanti risultano i sistemi di telemonitoraggio, che tuttavia sono solitamente limitati a contesti di ricerca, e infatti l'implementazione digitale in contesti clinici è attualmente limitata. Una delle barriere da affrontare è la standardizzazione di tali strumenti e la loro integrazione nella pratica riabilitativa convenzionale. Recentemente in nostro gruppo di ricerca ha validato Step-App®, un dispositivo di telemonitoraggio di semplice utilizzo per la valutazione da remoto della performance fisica di pazienti sottoposti a protesi totale di ginocchio e anca, ma con potenzialità per essere integrato nel telemonitoraggio dei pazienti anziani sottoposti a programmi di riabilitazione personalizzati a distanza. In conclusione, la sarcopenia e le cadute costituiscono sfide rilevanti per la gestione della salute degli anziani. Le soluzioni di telemedicina, telereabilitazione e telemonitoraggio specialmente in situazioni di isolamento possono rivelarsi altamente utili per la gestione complessa di questi pazienti, ma richiedono ulteriori sforzi di standardizzazione e integrazione nei contesti clinici tradizionali. In futuro sarebbe utile focalizzarsi sulla promozione di interventi preventivi mirati e sull'ottimizzazione della gestione della sarcopenia e della prevenzione delle cadute nei pazienti anziani, incorporando efficacemente le nuove tecnologie per migliorare la qualità di vita durante l'invecchiamento.

[1] Altinkaynak, M., Gurel, E., Oren, M. M., Kilic, C., Karan, M. A., & Bahat, G. (2023). Associations of EWGSOP1 and EWGSOP2 probable sarcopenia definitions with mortality: A comparative study. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland), 42(11), 2151–2158. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2023.09.019>

[2] Zhang, K., Ju, Y., Yang, D., Cao, M., Liang, H., & Leng, J. (2023). Correlation analysis between body composition, serological indices and the risk of falls, and the receiver operating characteristic curve of different indexes for the risk of falls in older individuals. *Frontiers in medicine*, 10, 1228821. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1228821>

[3] Lippi, L., Folli, A., Curci, C., D'Abrósca, F., Moalli, S., Mezan, K., de Sire, A., et al. (2022). Osteosarcopenia in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Diseases: Which Pathophysiologic Implications for Rehabilitation? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(21), 14314. MDPI AG. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph192114314>

## THE ROLE OF ANTI-OSTEOPOROTIC DRUGS ON FALL RISK

N. Veronese

Università di Palermo

L'osteoporosi è una malattia scheletrica comune caratterizzata da ridotta massa ossea e deterioramento microarchitettone, che porta ad un aumento del rischio di fratture. Una preoccupazione significativa associata all'osteoporosi è il rischio di cadute, che possono provocare fratture e altre complicazioni correlate. Questa presentazione esamina il ruolo dei farmaci antiosteoporotici nella prevenzione delle cadute, concentrandosi sugli interventi farmacologici che si sono rivelati promettenti nel ridurre l'incidenza delle cadute nei pazienti osteoporotici. Le cadute nella popolazione anziana spesso portano a fratture, diminuzione della mobilità e ridotta qualità della vita. Dato che gli individui affetti da osteoporosi sono più suscettibili alle fratture, è essenziale esplorare strategie terapeutiche per mitigare il rischio di cadute. I farmaci antiosteoporotici, inclusi i bifosfonati, il denosumab e i modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni, sono stati sviluppati principalmente per migliorare la densità e la forza ossea. Tuttavia, recenti ricerche hanno evidenziato il loro potenziale impatto sulla prevenzione delle cadute.

Questa presentazione abstract i risultati principali degli studi clinici e degli studi osservazionali che hanno analizzato gli effetti dei farmaci

antiosteoporotici sulle cadute. I bifosfonati, ad esempio, potrebbero non solo migliorare la salute delle ossa ma anche influenzare la funzione muscolare, riducendo potenzialmente il rischio di cadute. Denosumab, un anticorpo monoclonale, ha dimostrato efficacia nel ridurre le fratture e la sua influenza sulle cadute è sotto esame. Inoltre, viene esaminato il potenziale ruolo della vitamina D e dell'integrazione di calcio in combinazione con i farmaci anti-osteoporotici.

Comprendere la relazione tra farmaci antiosteoporosi e prevenzione delle cadute è fondamentale nella gestione completa dell'osteoporosi. Sebbene questi farmaci siano mirati principalmente alla salute delle ossa, la loro influenza sulle cadute rappresenta un approccio multiforme alla riduzione del rischio di frattura. Sono necessarie ulteriori ricerche per chiarire i meccanismi alla base degli effetti osservati e per perfezionare le linee guida per il trattamento. Questo abstract sottolinea l'importanza di considerare la prevenzione delle cadute come una componente integrale della gestione dell'osteoporosi e incoraggia la continua esplorazione dei benefici sinergici dei farmaci antiosteoporotici nel preservare l'integrità scheletrica e prevenire le cadute.

## EFFICACY AND TOLERABILITY OF ABALOPARATIDE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN

N. Harvey

*MRC Lifecourse Epidemiology Centre, University of Southampton, UK*

Abaloparatide is a synthetic analogue of the first 34 amino acids of human parathyroid hormone related peptide (PTHrP). In terms of mechanism of action it differs from teriparatide in more selectively binding to the RG confirmation of the PTH1R receptor, which appears to induce faster and more transient signal response. Studies of bone turnover markers suggest that this may translate to a greater net anabolic window. Pivotal phase 3 clinical data come from the ACTIVE trial in which 2463 postmenopausal women aged 49-86 years were randomised to either abaloparatide 80 µg daily, teriparatide 20 µg daily or placebo matched injection. Follow-up was for 18 months with the primary endpoint being vertebral fracture, and non-vertebral fracture as a secondary endpoint, with further exploratory endpoints covering clinical and major osteoporotic fractures. The abaloparatide and placebo

groups were followed up for a further two years with open-label alendronate 70 mg weekly treatment in ACTIVEextend (n=1139). The study has demonstrated efficacy and safety of abaloparatide relative to placebo for prevention of vertebral fracture, nonvertebral fracture, clinical fracture and osteoporotic fractures. For major osteoporotic fractures the effect of abaloparatide appeared greater than for teriparatide. The fracture reduction effect did not seem to differ according to baseline FRAX probability. Increases in BMD at the lumbar spine, total hip and femoral neck were observed for both abaloparatide and teriparatide versus placebo; gains were greater for abaloparatide versus teriparatide. Hypercalcaemia was less common for abaloparatide than teriparatide and side-effect profiles were generally comparable otherwise.

# EFFICACIA COMPARATIVA E SICUREZZA CARDIOVASCOLARE DI ABALOPARATIDE E TERIPARATIDE NELLE DONNE IN POST MENOPAUSA CON OSTEOPOROSI NELLA REAL WORLD

M. Rossini, G. Adami

Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona

Oltre all'efficacia e ai dati sulla sicurezza provenienti da studi clinici controllati, le prove del mondo reale possono fornire ulteriori informazioni sull'efficacia comparativa e sulla sicurezza dei farmaci.

**Introduzione:** L'efficacia sull'incidenza delle fratture non vertebrali (NVF) e la sicurezza cardiovascolare nel mondo reale di abaloparatide rispetto a teriparatide sono state valutate durante il periodo di 19 mesi dopo l'inizio del trattamento.

**Materiali e Metodi:** Sono stati utilizzati i dati anonimizzati di database assicurativi relativi a pazienti statunitensi nel periodo dal 1 maggio 2017 al 31 luglio 2019. Includevano donne di età  $\geq 50$  anni con  $\geq 1$  prescrizione di abaloparatide o teriparatide e nessuna precedente terapia anabolizzante. L'indice era la data della prescrizione iniziale dispensata durante il periodo di identificazione. In 1:1 propensity score coorti matchate sono stati confrontati il tempo alla prima NVF successiva

alla data indice, gli eventi cardiovascolari maggiori (MACE) ed i MACE + insufficienza cardiaca (HF), utilizzando un Cox proportional hazards model.

**Risultati:** 11.616 erano i pazienti per coorte. L'età mediana complessiva (intervallo interquartile) era di 67 anni (61, 75) anni e il 25,6% aveva una storia di fratture. Nel corso di 19 mesi, 335 pazienti trattati con abaloparatide e 375 trattati con teriparatide hanno avuto una NVF (HR [intervallo di confidenza al 95%]: 0,89 [0,77, 1,03]) e 121 e 154 pazienti, rispettivamente, hanno avuto una frattura dell'anca [HR (IC al 95%): 0,78 (0,62; 1,00)]. I tassi di MACE e MACE + HF erano simili tra le coorti.

**Conclusioni:** Dopo 18 mesi di trattamento, abaloparatide era paragonabile a teriparatide per la prevenzione delle NVF e una sicurezza cardiovascolare simile è stata dimostrata tra le coorti.

# AGENTI ANABOLICI NELLA TERAPIA SEQUENZIALE DELL'OSTEOPOROSI

B. Frediani

Cattedra e UOC di Reumatologia. Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese

Nel corso della vita di un paziente affetto da osteoporosi sarà necessario più di un farmaco per trattare la malattia e ridurre il rischio di frattura. La disponibilità di più farmaci anabolizzanti e antiassorbitori con meccanismi diversi consente oggi di attuare una terapia sequenziale che non sia solo un ripiego in caso di inefficacia del primo farmaco, ma che sia invece oggetto di una pianificazione, il più possibile ritagliata sul paziente.

I primi dati in letteratura in cui si faceva seguire ad un antiassorbitore il Teriparatide, hanno confermato che maggiore è la potenza del primo e minore è l'efficacia del secondo sulla BMD. Se si eccettua l'associazione di Zoledronato con Teriparatide per un anno, e quella di Denosumab e Teriparatide, altre associazioni si sono rivelate inefficaci. L'avvento del Romosozumab non ha cambiato questa regola: una terapia con antiassorbitore precedente riduce l'efficacia sulla BMD anche per Romosozumab ed a maggior ragione se in precedenza è stato utilizzato il più potente Denosumab. In più è stato visto che l'utilizzo di antiassorbitori dopo Denosumab è solo in parte in grado di bloccare l'effetto Rebound, tanto meno quanto maggiore è stata la durata della terapia con denosumab, che il Teriparatide accentua il rebound (ma che invece può essere efficace se associato a denosumab in precedenza) e che Romosozumab sembra essere più efficace degli altri farmaci per questa evenienza. Pertanto l'ottimizzazione della terapia con un anabolizzante si ha quando esso viene utilizzato in paziente naive a cui poi si può far seguire un bisfosfonato o, meglio ancora, Denosumab. Questa sequenza di un agente anabolizzante seguito da un antiassorbitore dovrebbe essere presa in considerazione soprattutto

nei pazienti ad alto rischio di frattura imminente per ridurre rapidamente il rischio di fratture successive. Ciò vale sia per Teriparatide che per Abaloparatide che per Romosozumab. Il Romosozumab e Abaloparatide si sono rivelati più efficaci di Teriparatide in termini di incremento di massa ossea e Abaloparatide è rivelato superiore a Teriparatide anche in termini di riduzione della incidenza delle fratture non vertebrali, femorali comprese.

## Bibliografia

Bone HG, Cosman F, Miller PD, Williams GC, Hattersley G, Hu MY, Fitzpatrick LA, Mitlak B, Papapoulos S, Rizzoli R, Dore RK, Bilezikian JP, Saag KG.: ACTIVExtend: 24 Months of Alendronate After 18 Months of Abaloparatide or Placebo for Postmenopausal Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Aug 1;103(8):2949-2957

Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, Binkley N, Czerwinski E, Ferrari S, Hofbauer LC, Lau E, Lewiecki EM, Miyauchi A, Zerbini CA, Milmont CE, Chen L, Maddox J, Meisner PD, Libanati C, Grauer A: Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2016 Oct 20;375(16):1532-1543

Ebina K, Etani Y, Tsuboi H, Nagayama Y, Kashii M, Miyama A, Kunugiza Y, Hirao M, Okamura G, Noguchi T, Takami K, Goshima A, Miura T, Fukuda Y, Kurihara T, Okada S, Nakata K.: Effects of prior osteoporosis treatment on the treatment response of romosozumab followed by denosumab in patients with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2022 Aug;33(8):1807-1813



## THE IOF VISION INTO FRAGILITY FRACTURE

**N. Harvey**

*MRC Lifecourse Epidemiology Centre, University of Southampton, UK*

Osteoporotic fractures are a major health burden globally, occurring, in many populations, in one in two women and one in five men from the age of 50 years. Work from the International Osteoporosis Foundation (IOF) through the "Broken bones, Broken lives" report and the SCOPE Scorecard for Osteoporosis in Europe project, which mapped disease burden and care provision across the majority of European countries, demonstrated a total annual cost direct cost of €56.9 billion, which of course does not capture substantial further cost due to social care considerations. The impact of fractures is not simply on immediate pain and function; our work has demonstrated that the long-term disability associated with osteoporotic fractures is comparable to that resulting from with dementia and lung cancer.

IOF, together with the European Society for the Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) have led the mission towards a world without fragility fractures, tackling both primary and secondary prevention. The innovative IOF Capture the Fracture Initiative, celebrating over a decade of highly successful activity, has established quality care standards and a framework for assessing fracture liaison services internationally, with almost 1000 services now mapped on our Map of Best Practice. The initiative covers the six IOF global regions in terms of its governance

and continues to add many new services each year. Work led by the Epidemiology and Quality of Life Working Group of the IOF Committee of Scientific Advisors has established position papers on screening for osteoporosis in primary care, linked to both scientific and policy work at national levels, for example with the UK Royal Osteoporosis Society and All Party Parliamentary Group in Osteoporosis. Our ongoing collaboration with our sister society ESCEO has delineated novel approaches to stratified treatment according to baseline fracture risk. Thus personalisation of treatment choices, aiming for anabolic first in those at very high fracture risk, is becoming a reality in many areas, and indeed reflected in the recent anabolic positioning by NICE.

These scientific endeavours are accompanied by a clear policy directive seeking to influence at the level of both governments and healthcare systems, as well as supporting individual practitioners from the ground up through activities such as the CTF Mentorship programme, and encouraging new generations of contributors through the IOF University Network. With this coordinated programme of work across science, medicine and policy, the IOF continues as the leading global NGO in our field, with the ultimate goal of achieving a world without fragility fractures.

## I FARMACI ANTIRIASSORBITIVI NELLE PARODONTOPATIE

L. Barbato<sup>1,6</sup>, L. Landi<sup>2,6</sup>, M. L. Brandi<sup>3,5</sup>, N. M. Sforza<sup>4,6</sup> per conto della commissione inter-societaria SIOT SIDP

<sup>1</sup>Unità di Ricerca in Parodontologia e Medicina Parodontale, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli studi di Firenze; <sup>2</sup>Private Practice Verona and Rome; <sup>3</sup>Osservatorio Fratture da Fragilità, Via San Gallo 123, 50100 Florence, Italy; <sup>4</sup>Private Practice Bologna; <sup>5</sup>SIOT Panel; <sup>6</sup>SIDP Panel

I farmaci anti-riassorbitivi AR sono comunemente utilizzati per il trattamento dei pazienti affetti da osteoporosi e a rischio di frattura da fragilità. Si stima che in Italia più di 4.000.000 di individui siano affetti da osteoporosi.

La malattia parodontale è una patologia infiammatoria cronica multifattoriale caratterizzata clinicamente dalla perdita dei tessuti di supporto dei denti. Le forme moderate-severe possono colpire fino al 40% della popolazione e quando non trattate determinare la perdita dei denti stessi.

Le due patologie condividono alcuni meccanismi patogenetici e si può ipotizzare una relazione bidirezionale. In letteratura si trovano alcuni spunti che suggeriscono come la terapia con farmaci AR potrebbe influire sul trattamento delle parodontiti. Tuttavia, le evidenze e le linee guida suggeriscono che la parodontite si tratta, basandosi su parametri di severità e complessità, con un approccio incrementale. Tale approccio prevede inizialmente il controllo dell'infezione parodontale con la terapia non chirurgica e comportamentale del paziente (Step I e II), successivamente, se necessario, la fase correttiva chirurgica (Step III) ed infine una terapia di supporto parodontale adeguata. Quindi i farmaci AR non giocano un ruolo in questo senso.

Una delle complicazioni della terapia con farmaci AR è la MRONJ (medication-related osteonecrosis of the jaw). Tale condizione è definita come un'area di osso esposto o che può essere sondata tramite una fistola intra- o extra-orale, che persiste da più di 8 settimane in pazienti che assumono o che hanno assunto farmaci AR da soli o in combinazione con immunomodulatori o anti-angiogenetici senza storia di radioterapia o metastasi dei mascellari.

Anche se l'incidenza di MRONJ è bassa, considerato il grande numero di soggetti a rischio non la si può trascurare.

Poiché in questi pazienti l'estrazione dentaria rappresenta il principale fattore di rischio per l'insorgenza di MRONJ e considerato che la malattia parodontale non trattata è la principale causa di perdita dentaria, risulta chiaro come la gestione osteo-metabolica e parodontale combinata di questi pazienti sia importante.

In particolare possiamo distinguere 3 situazioni cliniche.

### **Pazienti osteometabolici in attesa di terapia AR con bifosfonati o inibitori RANKL**

In questo caso è consigliato inviare il paziente per una valutazione parodontale prima di iniziare la terapia farmacologica. Se il paziente è affetto da parodontite sarà trattato con gli step I e II finalizzati al controllo dell'infezione, dell'infiammazione gengivale ed alla riduzione del numero di tasche parodontali. In caso siano necessari successivi interventi chirurgici (estrazioni dentarie, chirurgia parodontale, impianti dentali) potranno essere eseguiti senza terapia antibiotica a meno che non siano presenti altre co-morbidità che la suggeriscano (diabete, artrite reumatoide, obesità, ecc.). Infine, il paziente sarà inserito in terapia parodontale di mantenimento per prevenire la progressione della

malattia parodontale. A guarigione avvenuta sarà riferito per iniziare la terapia con AR.

### **Pazienti osteometabolici in trattamento con bifosfonati**

Tutti i pazienti in questa categoria, se affetti da parodontite, devono ricevere gli step I e II finalizzati al controllo dell'infezione, dell'infiammazione gengivale ed alla riduzione del numero di tasche parodontali.

Quelli che assumono bifosfonati da meno di 3 anni possono essere considerati a basso rischio di MRONJ e le terapie chirurgiche saranno somministrate come nel caso sopra. Al contrario, se assumono bifosfonati da più di 3 anni, devono essere considerati a rischio aumentato di MRONJ ed i trattamenti chirurgici dovrebbero essere eseguiti sotto terapia antibiotica.

Anche questi pazienti devono essere inseriti in terapia parodontale di mantenimento per minimizzare il rischio di progressione della parodontite

### **Pazienti osteometabolici in trattamento con inibitori RANKL (denosumab 60mg/6mesi)**

Se affetti da parodontite, i pazienti in questa categoria, devono anch'essi ricevere gli step I e II finalizzati al controllo dell'infezione, dell'infiammazione gengivale ed alla riduzione del numero di tasche parodontali.

Nei pazienti trattati con denosumab (60mg/s mesi) è però possibile sfruttare la cinetica del farmaco per creare, in accordo con il prescrittore, una finestra terapeutica per la chirurgia. In particolare, se non sono urgenti è possibile eseguire le chirurgie nella finestra terapeutica considerando la terapia antibiotica solo in presenza di co-morbidità per poi riprendere il farmaco a guarigione avvenuta (4-8 settimane). Se invece le terapie chirurgiche (es. estrazioni dentali) sono urgenti e non rimandabili è consigliato eseguirle sotto copertura antibiotica. Anche questi pazienti devono essere inseriti in terapia parodontale di mantenimento per minimizzare il rischio di progressione della parodontite

In conclusione, anche se il rischio di MRONJ è molto basso in questa situazione clinica, è fortemente auspicabile una stretta collaborazione tra il medico prescrittore della terapia con AR e l'odontoiatria nella gestione clinica del paziente osteometabolico affetto da parodontite.

### **Bibliografia**

L. Landi, P. Tranquilli Leali, L. Barbato, A. M. Carrassi, N. Discepoli, P. C. M. Muti, G. Oteri, M. Rigoni, E. Romanini, C. Ruggiero, U. Tarantino, E. Varoni, N. M. Sforza and M. L. Brandi. (2023) Anti-resorptive therapy in the osteometabolic patient affected by periodontitis. A joint position paper of the Italian Society of Orthopaedics and Traumatology (SIOT) and the Italian Society of Periodontology and Implantology (SIdP). Journal of Orthopaedics and Traumatology, 24:36. <https://doi.org/10.1186/s10195-023-00713-7>.

## HISTORICAL ROLE OF BIOMATERIALS TO FIRM NEW BONE: WHAT HAVE WE LEARNED?

**M. L. Brandi**

*Università Vita-Salute San Raffaele, Milano e Fondazione FIRMO, Firenze, Italia*

Il trattamento farmacologico per la prevenzione delle fratture da fragilità presenta criticità ancora oggi insormontabili. L'idea di sviluppare nuovi approcci locali, utili alla prevenzione delle fratture nei pazienti fragili e' stato oggetto di molti tentativi. Molti dei prodotti utilizzati hanno dimostrato nel tempo di non essere colonizzati da tessuto osseo e questo può rappresentare un limite alla applicazione di queste tecniche nella pratica clinica.

In questa presentazione verrà descritto un biomateriale innovativo, che viene applicato a livello del femore prossimale con una tecnica minimamente invasiva e che nel tempo viene sostituito da tessuto osseo con una densità molto superiore a quella del precedente materiale osseo.

## THE RESTORE STUDY

M. Alessio Mazzola<sup>1</sup>, G. Placella<sup>2</sup>, A. Abu-Mukh<sup>2</sup>, V. Salini<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>IRCCS Ospedale San Raffaele; <sup>2</sup>Università Vita-Salute San Raffaele

I difetti ossei osteoporotici rappresentano un problema significativo con una prevalenza crescente nella popolazione generale. Questo problema causa ogni anno nel mondo circa 9.000.000 di fratture, e si stima che il 40% delle donne e il 15-30% degli uomini subiranno una frattura da fragilità durante la loro vita.

I costi sanitari destinati al trattamento delle fratture del femore prossimale e delle sequele sulla salute generale dei soggetti affetti rappresentano il 59% dei costi sanitari globali e si stima che nei prossimi entro il 2030 si assisterà ad una crescita dei costi attesi pari a circa il 30% [1].

Una seconda frattura da fragilità femorale si verifica nel 7% dei pazienti affetti da una prima frattura femorale prossimale entro 1 anno, nel 16% entro 2 anni e nel 33% oltre i 2 anni (mediana: 1,5 anni dopo l'intervento chirurgico). È auspicabile che un intervento preventivo possa fornire un immediato incremento di resistenza meccanica del femore prossimale mediante una augmentation profilattica interna che abbia lo scopo di superare i principali limiti dei farmaci sistemici. Infatti, solamente il 30% della popolazione affetta da una frattura da fragilità rispetta le aderenze prescrittive a distanza di 1 anno da una prima frattura osteoporotica.

La procedura di osteoenhancement locale è un approccio chirurgico minimamente invasivo per aumentare in modo duraturo la resistenza del femore. Questo viene ottenuto attraverso un piccolo portale nella parete corticale laterale, debridement e irrigazione del collo femorale, seguito dall'iniezione di solfato di calcio, fosfato tricalcico e brushite (AGN1). Questo materiale viene riassorbito e sostituito dal nuovo osso nel tempo [2].

Nel 2020 è stato condotto uno studio umano su 12 donne osteoporotiche in postmenopausa sottoposte a procedura di osteoenhancement locale, che ha riportato un significativo aumento della resistenza femorale stimata in tutti i momenti ( $p < 0,01$ ). Non sono stati segnalati eventi avversi gravi correlati alla procedura o al dispositivo, e si è verificato un progressivo riassorbimento di AGN1 dopo 5-7 anni. La tossicità sistemica e istologica di AGN1 è stata anche studiata e confrontata con il PMMA in un modello animale di embolia polmonare con evidenza di minor danni tissutali a livello polmonari in caso di utilizzo di AGN1 [3].

In passato, la femoroplastica è stata proposta per aumentare il carico alla rottura del femore prossimale. Questa procedura coinvolgeva l'iniezione di cemento osseo a bassa viscosità (PMMA) nel collo femorale. Tuttavia, il PMMA presentava potenziali complicanze gravi come tossicità, danno termico, necrosi, embolia e fratture subtrocanteriche secondarie, ed è stata abbandonata come procedura chirurgica. D'altra parte, l'osteosintesi preventiva con chiodo, viti cannulate o vite-placca è stata recentemente studiata per aumentare la resistenza del femore prossimale, ma l'aumento di rigidità segmentale può comportare un'incidenza più elevata di fratture acetabolari.

Lo scopo dello studio RESTORE è investigare l'effetto della procedura di osteoenhancement locale sull'incidenza secondaria di fratture dell'anca controlaterale in una popolazione di donne osteoporotiche affette da una prima frattura femorale da fragilità trattata con fissazione chirurgica del femore prossimale e con la procedura di osteoenhancement locale del lato controlaterale.

### Bibliografia

1. Aspray TJ, Hill TR. Osteoporosis and the Ageing Skeleton. *Subcell Biochem.* 2019;91:453-476. doi: 10.1007/978-981-13-3681-2\_16.
2. Howe JG, Hill RS, Stronck JD, Shaul JL, Favell D, Cheng RR, Engelke K, Genant HK, Lee DC, Keaveny TM, Bouxsein ML, Huber B. Treatment of bone loss in proximal femurs of postmenopausal osteoporotic women with AGN1 local osteo-enhancement procedure (LOEP) increases hip bone mineral density and hip strength: a long-term prospective cohort study. *Osteoporos Int.* 2020 May;31(5):921-929. doi: 10.1007/s00198-019-05230-0.
3. Constant C, Stronck JD, Zeiter S, Arens D, Nehrbass D, Gehweiler D, Menzel U, Benneker LM, Hill RS, Albers CE. Venous injection of a triphasic calcium-based implant in a sheep model of pulmonary embolism demonstrates minimal acute systemic effects. *Eur Spine J.* 2022 Oct;31(10):2812-2821. doi: 10.1007/s00586-022-07303-x. Epub 2022 Aug 17. PMID: 35976438.

# INTEGRATING A PROCEDURAL TREATMENT INTO THE MULTIDISCIPLINARY CARE PATHWAY FOR PATIENTS AT HIGH RISK FOR HIP FRACTURE

H. Goost, M. Honecker, N. Hundt, K. Bierwirth, C. Malliouris

Hospital Wermelskirchen, Koenigstrasse 100, 42929 Wermelskirchen, Germany - Orthopaedic Health Care Center Wermelskirchen, Schwanen 5-7 - 42929 Wermelskirchen, Germany

Osteoporosis can affect anyone and often remains asymptomatic until the first fracture occurs. Fragility fractures in the spine and hip significantly restrict mobility and quality of life. The risk of further fractures is massively increased. Often, a fragility fracture marks the starting point for a downward spiral regarding general health. Therefore, the prevention and management of osteoporosis and fragility fractures are of crucial importance.

However, osteoporosis prophylaxis encounters many obstacles in daily application. In Europe, these are primarily the diagnostic gap mentioned above, awareness of health care providers, compliance, and financing. Particularly, patients with a fragility fracture of the hip live with a very high risk of suffering another hip fracture. Medication therapy only becomes effective after 6-12 months following a hip fracture. Therefore, as an immediately effective treatment, we have integrated the procedure into the treatment options after an osteoporotic fracture. This method involves reinforcing the fracture-prone area of the femoral neck with a resorbable bone substitute material. This procedure results in an immediate increase in the fracture resistance of the femoral neck and long-term reinforcement through new bone formation.

To identify suitable patients for this procedure, we have integrated a multidisciplinary pathway in the clinical and outpatient treatment of osteoporosis patients. This process involves collecting anthropometric data, current laboratory values, historical risk factors, and a risk calculator from all patients with a fragility fracture. All data is collected or entered by trained medical support staff. The final assessment takes place in a regular conference chaired by a medical osteoporosis specialist.

All patients with a high fracture risk are offered detailed counseling regarding medicinal and surgical therapy. In the process analysis two months after introduction, the following limitations and problems became apparent: accessibility for nursing home patients, integration of the cross-sectoral documentation platform (conformity in hospital or outpatient information systems), and adequate educational materials about surgical and drug therapy.

A final process evaluation cannot yet be made. We hope to be able to address the initial difficulties further and, above all, to integrate more clinics and physicians into a network in the sense of a fracture liaison service.

# APPROCCIO SIMULTANEO DI INCHIODAMENTO ENDOMIDOLLARE SU FRATTURA COLLO-FEMORE E “LOCAL OSTEO-ENHANCEMENT” DI FEMORE PROSSIMALE CONTROLATERALE: CASE SERIES DI 10 ANZIANE OSTEOPOROTICHE.

A. Pellegrino, F. Rosati Tarulli, S. Carbone, R. Grasso, G. Pellegrino

Department of Orthopaedics and Traumatology, “San Giuseppe Moscati” Hospital in Aversa (CE), Italy

La frattura del collo del femore nelle donne anziane è una delle principali cause nel mondo di morbidità e mortalità, nonché una sfida per la salute pubblica. Quando si parla di fratture da fragilità, significa parlare di una problematica farmaco-economico e socio-assistenziale di proporzioni globali. Basti pensare che un uomo su cinque e una donna su tre di età  $\geq 50$  anni subisce una frattura da fragilità nel corso della vita residua. Pertanto in accordo con le linee guida europee sulla gestione dell'osteoporosi in età post-menopausale, sono state individuate delle classi di rischio e delle soglie terapeutiche, anche note come «interventional threshold» che rappresentano dei valori probabilistici di insorgenza di una frattura da fragilità al di sopra dei quali è imperativo cominciare un idoneo trattamento per l'osteoporosi. Le donne di età superiore a 65 anni con una precedente frattura da fragilità possono essere prese in considerazione per il trattamento senza necessità di ulteriori valutazioni.

Nonostante i trattamenti farmacologici possano incrementare la densità minerale ossea e ridurre il rischio di frattura, la ricerca, ad oggi, è incentrata ad individuare una procedura volta a garantire efficacia rapida e duratura nel tempo.

Nel 2020 Kanis ha proposto una modifica dell'algoritmo terapeutico introducendo una nuova categoria di pazienti ad «altissimo rischio di frattura» in cui la prima linea di trattamento è rappresentata da agenti osteo-anabolizzanti combinata a procedure di local osteo-enhancement (potenziamento osseo), che altro non sono che approcci chirurgici atti a inoculare un preparato, quanto più possibile simile biologicamente e biomeccanicamente al tessuto osseo, in un enhancement site, ovvero in un'area specifica nel contesto di una regione osteoporotica al fine di rinforzare quel sito scheletrico. Si tratta di una tecnica chirurgica mini invasiva (Fig. 1) atta ad aumentare rapidamente la B.M.D. in corrispondenza del calcar femorale, area di rapida perdita del bone stock con l'avanzare dell'età, per fenomeni di <stress shielding>, quando ci si siede o si cammina.

L'AGN1 composto da una miscela trifasica di solfato di calcio, brushite e fosfato tricalcico aumenta rapidamente la densità in corrispondenza del calcar e stimola la rigenerazione ossea mediante lenti fenomeni riassorbitivi. In tal modo migliora, nel tempo, la resistenza alle forze di compressione e distrazione che agiscono sulla testa femorale, riducendo così il rischio di fratture in seguito a caduta. Il composto, una volta miscelato, viene iniettato nell'area di osteoporosi focale in corrispondenza del collo femorale, disegnando una figura tridimensionale romboidale con il punto di maggiore apposizione in corrispondenza proprio del calcar. L'intervento viene condotto sotto guida fuoroscopica con ausilio di una fresa cannulata, previo accurato debridement dell'area di augmentation, con iniezione di circa 20 cc della miscela a colmare totalmente l'area cavitaria creata.

Presso la U.O.C. di Ortopedia e Traumatologia del P.O. “San Giuseppe Moscati di Aversa da Gennaio a Giugno 2023 è stato eseguito uno studio osservazionale su dieci pazienti di sesso femminile over 65 e con T-score  $>2.5$  DS, affette da frattura laterale di collo-femore, sottoposte contestualmente ad osteosintesi femorale e a procedura di local osteo-enhancement sul femore controlaterale.

Criteri di inclusione allo studio sono stati appunto la frattura laterale di femore prossimale trattata con chiodo endomidollare, tra l'altro eseguito entro le 48 ore, sovrascrivibile ad un quadro di importante osteoporosi come rilevato da uno studio dexta all'ingresso in reparto. Criteri di esclusione sono stati una pregressa frattura di femore controlaterale, pazienti in trattamento con terapia anticoagulante e/o antiaggregante, pazienti con patologie oncologiche, disautonomia.

Le procedure sono state condotte sfruttando il medesimo tempo anestesiológico con tempistiche medie della sola procedura di venti minuti (Fig. 2). Le pazienti sono state rivalutate clinicamente e strumentalmente a sei mesi dalla procedura, con ripetizione degli approfondimenti imaging, biomorali e questionario di valutazione delle disabilità (HOOS).

La metodica sembra non aver condizionato alcun quadro morboso o sintomatologico delle teste femorali infiltrate. I valori densitometrici a sei mesi dalla procedura sono risultati aumentati in media del 65% rispetto al basale.

In accordo con le linee guida europee 2019 riteniamo fondamentale stabilire la probabilità di frattura di una paziente affetta da osteoporosi e, sulla base della stima del rischio, attuare dei pronti accorgimenti terapeutici. La procedura di osteo-enhancement locale come opzione terapeutica di prima linea, in pazienti anziane ad altissimo rischio di frattura, e in particolare l'AGN1 quale ultimo prodotto di mercato dotato della capacità di aumentare tanto nell'immediato che a lungo termine la densità ossea e la resistenza del femore prossimale, potrebbero ridurre la morbidità e la mortalità di una tale “epidemia silenziosa” qual è l'osteoporosi.

In pazienti con fratture laterali di collo-femore, quindi, si dovrebbe sempre valutare la possibilità di eseguire la procedura del femore controlaterale insieme all'inchiodamento endomidollare del femore fratturato, ottimizzando le risorse operatorie e assicurando un alto effetto di prevenzione del rischio di rifrattura.

Fig. 1



Fig. 2



## LA DIAGNOSI DI OSTEOMALACIA

L. Masi

*Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo, Azienda Ospedaliera Universitaria di Careggi (AOUC)*

L'osteomalacia è una malattia metabolica ossea caratterizzata da un'alterata mineralizzazione. La mineralizzazione scheletrica vede la deposizione e mantenimento dei cristalli di idrossiapatite nella matrice ossea, e conferisce alla complessità della struttura ossea la giusta rigidità per resistere a molteplici forze e di trasformare l'apparato muscolo-scheletrico in un sistema di leve. Oltre al suo ruolo di funzione strutturale, la mineralizzazione ha una funzione metabolica fornendo costantemente minerali all'ambiente extracellulare. Mentre lo sviluppo di alterazioni morfologiche del rachitismo si verifica solo negli scheletri in via di sviluppo insieme al modellamento, l'osteomalacia può verificarsi per tutta la vita. Le caratteristiche cliniche generali dell'osteomalacia sono comuni tra i disturbi derivanti da diverse cause. Le deformità ossee non sono tipiche di uno scheletro osteomalacico, tranne in alcune circostanze speciali che di solito sono la conseguenza del rachitismo non la diagnosi dovrebbe essere orientata verso i disturbi congeniti/ad esordio precoce. L'osteomalacia conclamata è solitamente sintomatica con caratteristiche muscolo-scheletriche distintive. Il dolore osseo diffuso è presente anche a riposo, ma non peggiora con lo sforzo. Quando si verifica una grave anomalia nel metabolismo minerale come l'ipofosfatemia, in un periodo relativamente breve, si deve pensare ad un'osteomalacia osteomalacia indotta da tumore (TIO) conseguenza di un eccesso di FGF23. In questi pazienti si possono evidenziare deformità della gabbia toracica con petto carenato e una diminuzione dell'altezza vertebrali. Poiché l'osso non mineralizzato è più fragile, si verificano anche pseudofratture dell'osso corticale che appaiono radiologicamente come bande radiotrasparenti. Le vertebre osteomalaciche hanno deformità biconcava liscia con la parte superiore e i bordi inferiori delle vertebre osteomalaciche deformati simmetricamente. Il coinvolgimento del muscolo scheletrico è caratterizzato da debolezza muscolare prossimale da moderata a grave, che coinvolge principalmente il cingolo scapolare e pelvico, ostacolando la deambulazione con conseguente andatura barcollante e/o difficoltà ad alzarsi dalla posizione seduta. La massa ossea (BMD) misurata con la metodica DXA può essere ridotta e scambiata per osteoporosi. Tuttavia, l'osteomalacia non è sempre associata a una bassa BMD, poiché gli adulti con osteomalacia da rachitismo XLH possono mostrare valori di BMD più elevati a causa dell'entesopatia. Quando si valutano i disturbi della mineralizzazione, un'analisi chiave da determinare è la fosfatasi alcalina (ALP). L'ALP è il marcatore sierologico dell'osteomalacia conclamata, soprattutto quando

è persistentemente elevato. Nell'osteomalacia di stadio iniziale i livelli di ALP possono variare da normale a lievemente superiore. Livelli elevati di ALP possono occasionalmente essere rilevati nei test biochimici di routine impone una diagnosi differenziale con malattie del fegato, malattia ossea di Paget, iperparatiroidismo primario, osteodistrofia renale, fratture/fratture recenti e altre malattie scheletriche con elevato turnover osseo e possibili deformità ossee. La determinazione del calcio sierico, del fosfato, del PTH e del 25(OH)D è obbligatoria. Il dosaggio di FGF23 è utile nella diagnosi di osteomalacia oncogenica. Quando l'ipofosfatemia è l'unico reperto sierologico, per distinguere tra ipofosforemia FGF23-dipendente e FGF23- indipendente, è necessario calcolare il riassorbimento renale di fosfato (Tmp/GFR). Se Tmp/GFR è basso, si può ipotizzare una perdita di fosfato e si può dedurre un eccesso di FGF23. Una causa importante di eccesso di FGF23 è la TIO, sindrome paraneoplastica con demineralizzazione grave e progressiva causata da tumori mesenchimali solitamente di piccole dimensioni secernendo un eccesso di FGF23, che porta a ipofosfatemia dovuta alla perdita di fosfato. Fragilità e riduzione ossea nella densità minerale ossea vengono spesso interpretati erroneamente come osteoporosi, portando ad un trattamento farmacologico inappropriato. L'ipofosfatemia, la diminuzione di Tmp/GFR, alti livelli di FGF23 e di ALP sono caratteristiche biochimiche tipiche. La localizzazione dei tumori mesenchimali fosfaturici possono essere impegnativi. A questo proposito, l'imaging funzionale (scintigrafia con octreotide e tomografia a emissione di positroni con fluoro18 desossiglucosio, Gallium68 DOTATATE, DOTATOC o DOTANOC imaging) può essere utilizzata al fine di individuare un'area ipermetabolica sospetta che potrà successivamente essere analizzata mediante focalizzazione imaging anatomico (risonanza magnetica e/o tomografia computerizzata).

In conclusione, l'osteomalacia è un termine ampio che indica una mineralizzazione inadeguata dello scheletro, che può essere causato da diversi difetti nel metabolismo minerale. L'osteomalacia può esserlo geneticamente determinato, quindi viene generalmente diagnosticato nell'infanzia perché generalmente è preceduta da rachitismo. Allo stesso tempo, l'osteomalacia può essere una malattia subdola negli adulti assomiglia ad altri disturbi, quindi fenocopie multiple di questa malattia ritardano la diagnosi e, pertanto, l'inizio di un trattamento specifico.

## LA DIAGNOSI BIOCHIMICA DI IPOFOSFATASIA

F. Marini

Fondazione FIRMO Onlus, Fondazione Italiana per la Ricerca sulle Malattie dell'Osso, Firenze

L'ipofosfatasi (HPP) è una rara patologia metabolica congenita caratterizzata da un difetto della mineralizzazione dei tessuti calcificati, causata da una ridotta o assente attività dell'enzima fosfatasi alcalina non-tessuto specifica (TNSALP), codificato dal gene ALPL, le cui mutazioni germinali inattivanti sono responsabili dello sviluppo di malattia nella maggioranza dei pazienti affetti.

Conseguentemente, tratto distintivo di malattia è la presenza di livelli serici cronicamente ridotti della concentrazione e dell'attività enzimatica di TNSALP, rispetto ai normali valori di riferimento per sesso ed età. Tali valori sono tanto più ridotti, rispetto ai valori di riferimento specifici, quanto più severo è il fenotipo clinico del paziente. Ridotti valori di TNSALP si riscontrano anche in pazienti affetti da odontoipofosfatasi, una forma lieve di HPP che affligge esclusivamente l'apparato dentario. Il dosaggio serico dell'attività di TNSALP è un esame routinario e di larga diffusione nei laboratori d'analisi, e si basa generalmente sull'effettuazione di un test enzimatico di tipo colorimetrico in cui, al termine dell'incubazione di un campione di siero del paziente con un substrato artificiale della TNSALP, si dosa il prodotto della reazione enzimatica che si è formato e la cui concentrazione finale è proporzionale all'attività di TNSALP.

Il riscontro di ridotti livelli serici di TNSALP è la condizione necessaria primaria per effettuare una diagnosi biochimica di HPP, ma da sola non sufficiente, in quanto una riduzione cronica dei livelli di TNSALP si riscontra anche in presenza di altre condizioni biologiche (i.e. anoressia, digiuno prolungato o malnutrizione, insufficienza di vitamina C, insufficienza di ione zinco, insufficienza di ione magnesio, etc), cliniche (i.e. celiachia, mieloma multiplo, ipotiroidismo, anemie severe, displasia cleidocraniale etc), o in corso di specifiche terapie farmacologiche prolungate (i.e. clofibrato, glucocorticoidi, contraccettivi ormonali, antibiotici, anti-epilettici, etc). Al contrario, esistono anche condizioni biologiche (i.e. gravidanza, insufficienza di vitamina D, etc) e patologiche (i.e. ipertiroidismo, iperparatiroidismo, tumori renali, ossei, prostatici, disfunzioni epatiche, linfomi, sepsi, etc) che comportano un incremento dei livelli serici di TNSALP e che quindi potrebbero, se presenti, mascherare un reale ridotto valore di tale enzima ed una possibile condizione di HPP.

Si rende quindi indispensabile, al fine di una corretta e certa diagnosi biochimica di HPP, affiancare al riscontro di ridotti livelli serici di TNSALP, la valutazione di altri metaboliti specifici nel siero e/o nelle urine del paziente, quali livelli incrementati dei substrati biologici dell'enzima TNSALP: la forma attiva della vitamina B6 (piridossal-5'-fosfato, PLP), la fosfoetanolamina (PEA), e il pirofosfato inorganico (PPi).

Tra questi tre parametri biochimici, il riscontro di valori aumentati di PLP nel sangue rappresenta il marcatore più specifico e sensibile per la diagnosi di HPP ed odonto-HPP. Infatti, livelli incrementati di PLP sono caratteristici dell'HPP, in cui sono ridotti entrambi i livelli delle isoforme ossea ed epatica della fosfatasi alcalina. Solitamente, tanto più risultano elevati i livelli di PLP, rispetto ai valori normali di riferimento, tanto più severo è il fenotipo clinico di malattia. Il dosaggio serico di PLP viene effettuato con l'utilizzo di specifici kit commerciali e valutazione in cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC) con rilevazione UV-visibile.

Il secondo substrato che si può valutare per la diagnosi biochimica di HPP è la PEA, che viene generalmente dosata nelle urine e, più raramente nel sangue. Questa analisi è generalmente effettuata solo in alcuni laboratori specializzati che effettuano analisi biochimiche per le patologie caratterizzate da difetti congeniti del metabolismo, nell'ambito della cromatografia degli aminoacidi urinari. Il dosaggio viene effettuato generalmente con metodica HPLC con lettore UV- visibile o con HPLC associata a spettrometria di massa. Tuttavia, un incremento dei livelli di PEA da solo non è patognomico di HPP e può essere riscontrato anche in altre patologie ossee o in pazienti con ipertensione.

Infine, il terzo substrato che risulta elevato in soggetti con HPP e ridotta attività di TNSALP è il PPi. Tuttavia, ad oggi il dosaggio urinario di PPi non è un'analisi diagnostica disponibile nella corrente pratica clinica, e viene esclusivamente effettuato in laboratori di ricerca ai fini della stessa. Il PPi nel siero risulta elevato tanto più vi è un interessamento osseo nell'HPP, si preferisce quindi il dosaggio urinario dato che il PPi risulta elevato nelle urine della maggioranza dei pazienti ipofosfatasi. Tuttavia, è possibile che l'incremento di PPi, sia serico che urinario, risulti irrilevante e non riscontrabile in pazienti che presentano una forma lieve di HPP.



# HYPOPHOSPHATASIA TREATMENT

L. Seefried

Clinical Osteology and Clinical Trial Unit, University of Wuerzburg, D-97074 Wuerzburg, Germany

Treatment of Hypophosphatasia should always follow a multidisciplinary approach to cover prevailing organ manifestations and has to be tailored to individual needs. Considering the high prevalence of chronic or intermittent, seemingly inflammatory pain (Dahir, Kishnani et al. 2023), many patients including less severely affected individuals require analgesic treatment with NSAIDs being most effective. In that regard, indiscriminate continuous or overdosed application should be avoided preclude potential side effects, specifically regarding GI-tract, CV-System and the renal impairment. Supportive care with physiotherapy and phosphate adjusted diet has frequently been recommended although scientific evidence in that regard is poor (Kuehn, Hahn et al. 2020). Vitamin D supplementation to avoid any additional deficit is warranted in line with recommendations for the general population. In case of accompanying osteoporosis, there are serious concerns around the application of antiresorptives in general and bisphosphonates in particular in order not to further reduce bone remodeling and putatively further compromise bone mineralisation by inducing another pyrophosphate analogue. (Kishnani, Rush et al. 2017, Genest and Seefried 2018, Genest, Rak et al. 2020, Seefried, Rak et al. 2021). Conversely application of osteoanabolic treatments including Teriparatide and Sclerostin-Inhibitor has been reported to be proficient to increase bone mineral density without any reported negative implications on HPP-associated bone manifestations (Whyte, Mumm et al. 2007, Seefried, Baumann et al. 2017, Schmidt, Rolvien et al. 2019). However, since preservation of acquired increases in BMD with these compounds typically requires antiresorptive follow-up treatment, they should be indicated preferentially in well-defined situations to achieve specific goals, e.g. consolidation of otherwise not healing fractures or mitigation of imminent fracture risk.

Following multinational approval of Asfotase alfa, a recombinant bone anchoring human alkaline phosphatase, enzyme replacement therapy (ERT) is available in Europe to treat bone manifestations of the disease in patients with childhood onset HPP. Study data on ERT clearly shows significantly improved survival of treated children as compared to a historical cohort. ERT can also be beneficial to treat the bone manifestation of the disorder in adults with childhood onset of the disease.

In that regard, a recent evaluation of the EmPATHY cohort including diligent follow-up data on 17 females and 5 males (mean age: 48.7 years) with pediatric onset HPP consistently treated with Asfotase alfa can be considered a consolidated database. Over 24 months of treatment, median distance walked in the 6-Minute Walk Test increased significantly from baseline to 12 months ( $p = 0.034$ ) and results were sustained. Median Timed Up and Go test time decreased significantly from baseline to 12 ( $P = 0.003$ ) and 24 months ( $P = 0.005$ ), as did the median chair rise time test at 12 ( $P = 0.003$ ) and 24 months ( $P < 0.002$ ). The change from baseline in usual gait speed was significant at 12 ( $P = 0.003$ ) and 24 months ( $P = 0.015$ ). Median Short Form 36 Physical Component Summary scores significantly improved from baseline at 12

( $P = 0.012$ ) and 24 ( $P = 0.005$ ) months, and median Lower Extremity Functional Scale scores improved from baseline at 12 ( $P = 0.001$ ) and 24 ( $P = 0.002$ ) months. No consistent and no significant changes were observed regarding pain level at the different timepoints. While injection site reactions occurred in 86.4 % of the participants, there were no severe side effects or serious safety issues (Seefried, Genest et al. 2023). Still, there is insufficient data regarding the effect of ERT on extraskeletal manifestations of the disease specifically in adults and data on long-term treatment results are still scarce. Further studies, to better understand the pathophysiology behind extraskeletal manifestations of the disease along with trials evaluating improved recombinant enzyme strategies are urgently required and will help to enhance future treatment options for Hypophosphatasia.

## References:

- Dahir, K., P. Kishnani, G. Martos-Moreno and ... (2023). Impact of muscular symptoms and/or pain on disease characteristics, disability, and quality of life in adult patients with hypophosphatasia: A cross-sectional ..., frontiersin.org.
- Genest, F., D. Rak, A. Petryk and L. Seefried (2020). "Physical Function and Health-Related Quality of Life in Adults Treated With Asfotase Alfa for Pediatric-Onset Hypophosphatasia." *JBMR Plus* 4(9): e10395.
- Genest, F. and L. Seefried (2018). "Subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures in hypophosphatasia-not atypical at all." *Osteoporos Int*.
- Kishnani, P. S., E. T. Rush, P. Arundel, N. Bishop, K. Dahir, W. Fraser, P. Harmatz, A. Linglart, C. F. Munns, M. E. Nunes, H. M. Saal, L. Seefried and K. Ozono (2017). "Monitoring guidance for patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa." *Mol Genet Metab* 122(1-2): 4-17.
- Kuehn, K., A. Hahn and L. Seefried (2020). "Mineral intake and clinical symptoms in adult patients with Hypophosphatasia." *J Clin Endocrinol Metab*.
- Schmidt, T., T. Rolvien, C. Linke, N. M. Jandl, R. Oheim, M. Amling and F. Barvencik (2019). "Outcome of Teriparatide Treatment on Fracture Healing Complications and Symptomatic Bone Marrow Edema in Four Adult Patients With Hypophosphatasia." *JBMR Plus* 3(8): e10215.
- Seefried, L., J. Baumann, S. Hemsley, C. Hofmann, E. Kunstmann, B. Kiese, Y. Huang, S. Chivers, M. A. Valentin, B. Borah, R. Roubenoff, U. Junker and F. Jakob (2017). "Efficacy of anti-sclerostin monoclonal antibody BPS804 in adult patients with hypophosphatasia." *J Clin Invest* 127(6): 2148-2158.
- Seefried, L., F. Genest, A. Petryk and M. Veith (2023). "Effects of asfotase alfa in adults with pediatric-onset hypophosphatasia over 24 months of treatment." *Bone* 175: 116856.
- Seefried, L., D. Rak, A. Petryk and F. Genest (2021). "Bone turnover and mineral metabolism in adult patients with hypophosphatasia treated with asfotase alfa." *Osteoporosis International*.
- Whyte, M. P., S. Mumm and C. Deal (2007). "Adult hypophosphatasia treated with teriparatide." *J Clin Endocrinol Metab* 92(4): 1203-1208.

# XLH: DIAGNOSI ED IDENTIFICAZIONE FRATTURE E PSEUDO FRATTURE

G. Guglielmi

Department of Clinical and Experimental Medicine, Foggia University School of Medicine, Foggia, Italy.

La diagnostica per immagini svolge un ruolo fondamentale nella diagnosi ed identificazione della malattia XLH (ipofosfatememia legata al cromosoma X) in modo particolare nei pazienti adulti che spesso iniziano ad avvertire i primi sintomi a partire dalla mezza età.

La XLH è una malattia genetica rara che causa una bassa concentrazione di fosfato nel sangue, condizione che si riflette principalmente sul metabolismo del tessuto osseo, causandone alterazioni nella struttura con conseguente rischio di frattura.

La discriminazione tra le fratture e le pseudo-fratture rappresenta infatti un elemento di cruciale importanza per la gestione della malattia in quanto si tratta di due condizioni profondamente differenti. Infatti, la frattura rappresenta una soluzione di continuità di un segmento scheletrico "normale", le cui cause possono essere diverse quali traumi, stress ripetitivo o condizioni patologiche come l'osteoporosi e sono classificate come semplici (un solo frammento osseo), scomposte (con frammenti ossei separati) o complesse (coinvolgimento di articolazioni o tessuti molli circostanti).

La pseudo-frattura invece è una soluzione di continuità di un osso "non-normale", in quanto è il risultato di alterazioni qualitative del tessuto osseo che determinano rimaneggiamento e deficit strutturale biomeccanico.

Ne consegue che le differenti condizioni anatomo-patologiche che sottendono le fratture e le pseudo-fratture, determinano una diversa capacità di guarigione del tessuto osseo. [1]

Le tecniche radiologiche che permettono di identificare e differenziare le fratture dalle pseudo-fratture sono l'ecografia, specie con la tecnologia REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry) e la radiologia convenzionale, in quanto consentono di studiare l'osso e le malattie metaboliche, quali il rachitismo e le deformità scheletriche che le caratterizzano (incurvamenti delle ossa lunghe, malformazioni delle ossa craniche e deficit nella formazione del tessuto osseo).

A completamento dello studio radiologico tradizionale e della metodica REMS, metodica basata sui picchi dell'analisi spettrale degli ultrasuoni [2], un ruolo significativo viene ricoperto da altre tecniche di imaging quali la densitometria ossea a raggi X a doppia energia (DXA) con il

software TBS (Trabecular Bone Score) e da altre indagini di secondo livello quali la Tomografia Computerizzata (TC) e la High-Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography (HR-pQCT). [3]

La TC è una metodica molto sensibile e affidabile per lo studio dell'apparato scheletrico che con le ricostruzioni effettuate con il setting per osso può rivelare segni di fratture vertebrali multiple o deformità ossee tipiche della malattia XLH.

Anche la medicina nucleare con la scintigrafia ossea può contribuire alla valutazione delle aree di iperattività osteoblastica correlate alle pseudo-fratture.

La diagnostica per immagini riveste un ruolo significativo oltre che per la diagnosi ed identificazione delle fratture e pseudofratture ma anche nel follow-up in quanto permette di riconoscere le modificazioni del tessuto osseo nel corso del tempo.

In conclusione, le tecniche diagnostiche tradizionali come l'ecografia, la radiologia tradizionale e la Tomografia Computerizzata, anche con l'ausilio dei recenti progressi tecnologici, possono contribuire a migliorare la prognosi e la qualità di vita dei pazienti affetti dalla malattia XLH.

## Bibliografia:

1. Management of X-linked hypophosphatemia in adults Anne-Lise Lecoq, Maria Luisa Brandi, Agnès Linglart, Peter Kamenický doi: 10.1016/j.metabol.2019.154049. Epub 2019 Dec 18.
2. Fragility Score: a REMS-based indicator for the prediction of incident fragility fractures at 5 years Paola Pisani, Francesco Conversano, Maurizio Muratore, Giovanni Adami, Maria Luisa Brandi, Carla Caffarelli, Ernesto Casciaro, Marco Di Paola doi: 10.1007/s40520-023-02358-2. Epub 2023 Feb 8.
3. Bone microstructure evaluated by TBS and HR-pQCT in Chinese adults with X-linked hypophosphatemia, Xiaolin Ni, Wenmin Guan, Qianqian Pang, Chenxi Jin, Yiyi Gong, Wei Liu, Ou Wang, Mei Li et al. doi: 10.1016/j.bone.2022.116423. Epub 2022 Apr 18.

## XLH: DIAGNOSI CLINICA – BIOCHIMICA E TERAPIA NEL PAZIENTE ADULTO

L. Digitale Selvaggio, F. Allosso, C. di Ludovico, G. Grande, M. Errico, D. Pasquali

Department of Advanced Medical and Surgical Sciences, University of Campania, L. Vanvitelli, Naples, Italy

Il rachitismo ipofosfatemico X-linked (XLH) è un raro disordine ereditario dominante legato all'X caratterizzato da un alterato reuptake di fosfato renale, causato da mutazioni con perdita di funzione nel gene PHEX, che codifica per un'endopeptidasi che degrada FGF-23. L'eccesso di FGF-23 inibisce il riassorbimento renale del fosfato, sopprime l'1-idrossilazione della 25-idrossivitamina D nel rene e stimola la 25-vitamina D-24 idrossilasi. [1] La diagnosi di tale patologia si basa sulla valutazione clinica del paziente, riscontro di alterazioni biochimiche e radiografiche. Le manifestazioni cliniche principali nei pazienti adulti affetti da XLH comprendono: deformità degli arti inferiori, bassa statura, osteoartrite, osteomalacia, fratture, astenia, entesopatia, rigidità articolare, stenosi spinale e Sindrome di Arnold Chiari, problemi dentali (ascessi dentali), dolori ossei e tendinei, difficoltà nella deambulazione (mobilità ridotta e disturbi dell'andatura), iperparatiroidismo, perdita dell'equilibrio, ipoacusia neurosensoriale, acufeni. Da non sottovalutare le manifestazioni neurologiche dovute a stenosi spinale o malformazione di Chiari di tipo I (definita come tessuto cerebrale che si estende nel canale spinale cervicale). La stenosi clinicamente importante del canale spinale e la compressione del midollo spinale o dei nervi sono la conseguenza dell'ossificazione del legamento longitudinale posteriore in combinazione con l'ipertrofia delle faccette articolari, l'ispessimento delle lamine e la calcificazione dei legamenti gialli. La diagnosi biochimica è data dal riscontro di ipofosfemia (v.n. 2,7–4,7 mg/dl) con bassi livelli di TmP/GFR e iperfosfaturia, elevati livelli di fosfatasi alcalina, bassi o normali livelli sierici di vitamina D, normali livelli di PTH. [1] La terapia convenzionale di XLH si basa sull'integrazione di fosfato nel tentativo di raggiungere concentrazioni adeguate a consentire la mineralizzazione ossea e la normale differenziazione dei condrociti della cartilagine di accrescimento. Durante la crescita, i sali di fosfato devono essere somministrati a tutti i bambini affetti, alla dose iniziale comprese tra 20 mg/kg e 60 mg/kg di peso corporeo al giorno (0,7–2,0 mmol/kg) in quattro-sei dosi suddivise e il calcitriolo deve essere somministrato a una dose iniziale di 20-30 ng/kg di peso corporeo al giorno in una o due dosi. L'alfacalcidolo può essere somministrato una volta al giorno alla dose iniziale di 30-50 ng/kg al giorno. Nei bambini, l'efficacia clinica del trattamento convenzionale è ben consolidata, in termini di miglioramento della crescita e riduzione della gravità delle deformità delle gambe, diminuzione dell'incidenza di complicanze dentali e controllo del dolore. La continuazione del trattamento convenzionale negli adulti è invece ancora dibattuta. Gli effetti avversi del trattamento

convenzionale comprendono disturbi intestinali, come nausea e diarrea, ipercalcemia, nefrocalcinosi e iperparatiroidismo secondario e terziario. La terapia convenzionale non agisce sul meccanismo patogenetico che determina l'alterazione dell'omeostasi del fosfato, perciò la ricerca si è rivolta verso l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici. Il Burosumab, anticorpo monoclonale ricombinante IgG umanizzato diretto contro FGF23, è in grado di correggere l'ipofosfemia ed i valori ridotti di 1,25-diidrossivitamina D, portando ad un miglioramento della crescita, delle alterazioni della cartilagine di coniugazione e delle lesioni osteomalaciche. La dose iniziale di burosumab nei bambini affetti è 0,8 mg/kg ogni 2 settimane per via sottocutanea (dose massima 2 mg/kg ogni 14 giorni o 90 mg per 14 giorni). Negli adulti affetti da XLH, il dosaggio è di 1 mg/kg arrotondata ai 10 mg più vicini ogni 4 settimane. Poiché il picco di concentrazione sierica di Burosumab viene raggiunto entro 7-11 giorni dall'iniezione, i livelli sierici di fosfato dovrebbero idealmente essere misurati durante tale periodo per determinare se il trattamento sta causando iperfosfemia e tra i giorni 12 e 14 per dimostrare l'efficacia del trattamento. Il trattamento con Burosumab è ben tollerato, con reazioni minori nel sito di iniezione, dolore alle estremità, febbre, eruzione cutanea, mialgia e mal di testa [3]. La terapia con Burosumab nei pazienti adulti con XLH rappresenta una sfida terapeutica in una condizione che spesso non veniva trattata per la scarsa efficacia della terapia tradizionale, con una valida possibilità di migliorarne la qualità di vita.

### Bibliografia:

1. Carpenter TO, Shaw NJ, Portale AA, Ward LM, Abrams SA, Pettifor JM. Rickets. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Dec 21;3:17101.
2. Baroncelli GI, Mora S. X-Linked Hypophosphatemic Rickets: Multisystemic Disorder in Children Requiring Multidisciplinary Management. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Aug 6;12:688309.
3. Trombetti A, Al-Daghri N, Brandi ML, Cannata-Andía JB, Cavalier E, Chandran M, Chaussain C, Cipullo L, Cooper C, Haffner D, Harvengt P, Harvey NC, Javaid MK, Jiwa F, Kanis JA, Laslop A, Laurent MR, Linglart A, Marques A, Mindler GT, Minisola S, Yerro MCP, Rosa MM, Seefried L, Vlaskovska M, Zanchetta MB, Rizzoli R. Interdisciplinary management of FGF23-related phosphate wasting syndromes: a Consensus Statement on the evaluation, diagnosis and care of patients with X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 Jun;18(6):366-384.

## THE HISTORY OF ROMOSUZUMAB

M. L. Brandi

*Università Vita-Salute San Raffaele, Milano e Fondazione FIRMO, Firenze, Italia*

Nel 1990 c'era una nuova idea quella di sviluppare farmaci con un target specifico intorno al concetto più esteso del gene-to-target. La storia della sclerostina illustra quanto le malattie rare abbiano aperto nuove frontiere nella scoperta di nuovi trattamenti farmacologici con ricadute importanti sulle patologie croniche ad alta frequenza. La scoperta del romosozumab si ispira ad un fenomeno della natura, la sclerosteosi malattia rara causata da mutazioni inattivanti del gene SOST che codifica per la sclerostina.

La proteina sclerostina prodotta dagli osteociti e' in grado di inibire la

capacità osteocostruttrice degli osteoblasti e di stimolare la capacità osteodistruttrice degli osteoclasti. Bloccarla significa disaccoppiare il sistema formazione e riassorbimento a favore del primo con conseguente aumento della massa ossea. L'anticorpo romosozumab rappresenta il primo mezzo per bloccare la sclerostina.

Nella presentazione verranno descritti i primi dati dal modello animale agli studi clinici e al futuro di un farmaco rivoluzionario che cambierà il nostro approccio alla terapia farmacologica della fragilità ossea.

## ANABOLIZZANTI PURI

B. Frediani

Cattedra e UOC di Reumatologia. Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese

Sebbene i farmaci antiassorbitori preservino l'osso esistente, i farmaci anabolizzanti offrono la possibilità di sostituire l'osso perduto, con conseguenti effetti maggiori sulla densità minerale ossea e sul rischio di frattura. Gli agenti disponibili sono agonisti dei recettori dell'ormone paratiroideo di tipo 1 (teriparatide e abaloparatide) (anabolizzanti puri) o anticorpi contro la sclerostina (romosozumab) (anabolizzante a doppia azione). L'attivazione del recettore dell'ormone paratiroideo aumenta l'attività sia degli osteoblasti che degli osteoclasti. Quando l'attivazione dei recettori è continua, come nell'iperparatiroidismo primario, solitamente prevale il riassorbimento osseo, con conseguente perdita ossea. Al contrario, la somministrazione di agonisti dei recettori dell'ormone paratiroideo con modalità pulsatoria giornaliera porta ad un guadagno osseo netto, in particolare nell'osso trabecolare assiale. La formazione ossea è regolata dal recettore del PTH e dalla via canonica Wnt negli osteoblasti. La stimolazione transitoria di PTH1R da parte di PTH o PTHrP determina l'attivazione della via della proteina chinasi A cAMP-dipendente e della via della fosfolipasi C-proteina chinasi C, portando alla trascrizione delle proteine necessarie per la formazione ossea. Teriparatide e abaloparatide agiscono stimolando il PTH1R.

Il teriparatide ha effetti sulla densità minerale ossea che sono maggiori nella colonna vertebrale, dove a 2 anni si verificano aumenti lineari di circa il 7%. L'effetto sulla densità minerale ossea del femore prossimale è minimo nei primi 12 mesi di utilizzo e talvolta diminuisce leggermente, sebbene a 24 mesi si osservino aumenti del 2-3%. Nel radio distale, non vi è alcun effetto positivo sulla densità ossea e alcuni studi mostrano effettivamente una perdita ossea. Nello studio di fase 3, controllato con placebo, condotto su donne affette da osteoporosi, l'incidenza di fratture vertebrali si è ridotta di due terzi e delle le fratture non vertebrali di un terzo in un periodo di circa 2 anni. Un successivo studio con controllo attivo della durata di 2 anni, condotto in una popolazione simile, ha confrontato teriparatide con risedronato e ha prodotto risultati molto simili: il rischio relativo di fratture vertebrali era 0,44 (95% CI 0,29-0,68) e l'HR per le fratture non vertebrali era 0,70 (0,46-1,05). Nessuno dei due studi ha riscontrato una riduzione significativa delle fratture dell'anca, ma una riduzione significativa è stata riportata in una meta-analisi di 23 studi. Negli uomini, gli effetti della BMD erano simili a quelli delle donne in uno studio di 1 anno. Nell'osteoporosi indotta da

glucocorticoidi, teriparatide produce incrementi della densità minerale ossea maggiori rispetto all'alendronato e riduce nettamente il rischio di fratture vertebrali, rispetto all'alendronato, ma non di quelle non vertebrali.

La durata del trattamento con teriparatide è limitata a 24 mesi nella maggior parte dei paesi a causa delle preoccupazioni relative all'osteosarcoma. Pertanto, quando si inizia il trattamento con teriparatide dovrebbe essere predisposto un piano di transizione, poiché i guadagni in termini di densità minerale ossea si perdono nei 1-2 anni successivi alla sospensione del farmaco. Il passaggio a un antiassorbitivo (un bifosfonato o denosumab) è la pratica abituale.

Abaloparatide è un analogo del peptide correlato all'ormone paratiroideo umano (1-34) e ha un meccanismo d'azione simile al teriparatide, anche se il legame ai recettori è più fugace per cui se l'effetto anabolizzante è inferiore rispetto al Teriparatide, risulta inferiore però anche l'effetto sull'aumento del riassorbimento, con una finestra metabolica che risulta più favorevole rispetto al teriparatide.

Uno studio di fase 3 della durata di 18 mesi ha assegnato in modo casuale 2.463 donne con osteoporosi postmenopausale a placebo, abaloparatide 80 µg/giorno o teriparatide in aperto 20 µg/giorno. 1.901 partecipanti hanno completato lo studio. Teriparatide ha aumentato i marcatori del turnover osseo (sia formazione che riassorbimento) più di abaloparatide, ma gli aumenti della BMD sono stati maggiori con abaloparatide che con teriparatide. Entrambi gli interventi hanno ridotto le fratture vertebrali dell'80% o più, rispetto al placebo. Gli effetti sulle fratture non vertebrali sono stati più modesti (abaloparatide HR 0,57 [IC 95% 0,32-1,00]; teriparatide HR 0,72 [0,42-1,22]) a favore quindi di Abaloparatide

A 19 mesi, il 92% delle donne dei gruppi abalo-paratide e placebo che hanno completato lo studio principale sono passate al trattamento con alendronato e hanno continuato per altri 2 anni. Durante l'intero periodo di studio di 43 mesi, vi è stata una riduzione dell'84% del rischio di fratture vertebrali ( $p < 0.001$ ) e una riduzione del 39% delle fratture non vertebrali ( $p = 0.04$ ), quando si confrontava il gruppo abaloparatide-alendronato con il gruppo placebo-alendronato. La BMD ha mostrato ulteriori piccoli aumenti in seguito al passaggio da abaloparatide ad alendronato.

## L'ORTOPEDICO E GLI ANABOLICI OSSEI

U. Tarantino

*Dipartimento di Scienze Cliniche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"*

Gli anabolici ossei rappresentano uno strumento prezioso per l'ortopedico, in quanto offrono straordinarie opportunità per il trattamento delle patologie muscolo-scheletriche grazie alla loro capacità di promuovere la formazione ossea e migliorare la riparazione delle fratture. In questo contesto, gli anabolici ossei vengono ampiamente utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi, sebbene siano stati evidenziati benefici anche nell'ambito di altre condizioni ortopediche comuni, come la non-union delle fratture. Questi farmaci agiscono attraverso vari meccanismi che includono la stimolazione della differenziazione delle cellule ossee, l'inibizione del riassorbimento osseo e la promozione della mineralizzazione ossea. Complessivamente, questi processi favoriscono la formazione di tessuto osseo sano e la guarigione delle fratture, promuovendo una ripresa più rapida dei pazienti [1]. Tra questi, il teriparatide, un ormone paratiroideo ricombinante umano che stimola la formazione ossea aumentando l'attività degli osteoblasti e riducendo il riassorbimento osseo, è ampiamente utilizzato in ortopedia, anche grazie alla produzione di diversi biosimilari che, essendo medicinali sicuri ed efficaci, offrono ai servizi sanitari un'opportunità importante per controllare il costo e la disponibilità dei farmaci biologici. I loro benefici includono un aumento della Densità Minerale Ossea (BMD) della colonna e la significativa riduzione delle fratture da fragilità, soprattutto quelle vertebrali. In aggiunta, l'abaloparatide, analogo del peptide correlato all'ormone paratiroideo umano con meccanismo d'azione simile al teriparatide, promuove l'aumento della BMD e la riduzione delle fratture vertebrali. Ancora, il trattamento con romosozumab, un anticorpo monoclonale anti-sclerostina, produce un sostanziale aumento della BMD a livello della colonna e dell'anca, contestualmente ad una significativa riduzione delle fratture vertebrali e non vertebrali [2]. In particolare, il romosozumab è un esempio di farmaco bone builder, poiché aumenta la formazione ossea e, in misura minore, riduce la perdita di massa ossea, riducendo così il rischio di frattura. L'azione benefica degli anabolici

ossei potrebbe non essere limitata al tessuto osseo, ma potrebbe estendersi anche al muscolo scheletrico, migliorando la massa, la forza e la funzione muscolare, sebbene siano necessari ulteriori studi volti a comprendere il meccanismo d'azione di tali sostanze sul muscolo scheletrico [3]. Inoltre, gli effetti benefici possono essere rafforzati da una adeguata supplementazione di vitamina D, che può giocare un ruolo decisivo nella promozione della salute ossea e nella prevenzione di malattie ossee. A tal riguardo, sebbene gli anabolici ossei possano rappresentare una valida strategia per migliorare la qualità ossea, è fondamentale adottare un corretto stile di vita, costituito da una alimentazione sana e un regolare esercizio fisico, al fine di migliorare la qualità del sistema muscoloscheletrico.

[1] Malouf-Sierra J, Tarantino U, García-Hernández PA, Corradini C, Overgaard S, Stepan JJ, Borris L, Lespessailles E, Frihagen F, Papavasiliou K, Petto H, Aspenberg P, Caeiro JR, Marin F. Effect of Teriparatide or Risedronate in Elderly Patients With a Recent Pertrochanteric Hip Fracture: Final Results of a 78-Week Randomized Clinical Trial. *J Bone Miner Res*. 2017 May;32(5):1040-1051. doi: 10.1002/jbmr.3067.

[2] Reid IR, Billington EO. Drug therapy for osteoporosis in older adults. *Lancet*. 2022 Mar 12;399(10329):1080-1092. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02646-5.

[3] Chevalley T, Brandi ML, Cavalier E, Harvey NC, Iolascon G, Cooper C, Hannouche D, Kaux JF, Kurth A, Maggi S, Maier G, Papavasiliou K, Al-Daghri N, Sosa-Henríquez M, Suhm N, Tarantino U, Reginster JY, Rizzoli R. How can the orthopedic surgeon ensure optimal vitamin D status in patients operated for an osteoporotic fracture? *Osteoporos Int*. 2021 Oct;32(10):1921-1935. doi: 10.1007/s00198-021-05957-9.

## FRAGILITÀ OSSEA IN ETÀ GIOVANILE: CONDIZIONI PREDISponentI NELLA DONNA.

M. Dei

Ginecologa, Endocrinologa - Firenze

Proviamo a tracciare insieme un'anamnesi dei fattori significativi per la presenza o meno di situazioni di rischio di fragilità ossea in una donna giovane: come spesso succede quando utilizziamo il punto di vista del tessuto osseo dobbiamo confrontarci con una estrema complessità dei fattori in gioco.

La struttura e la densità ossea di una giovane donna hanno alle spalle già una storia che è fatta di determinanti genetici, etnici, di vari fattori attivi nella vita intrauterina e nel periodo post-natale (allattamento, crescita nel primo anno di vita). Inoltre è correlata a quanto è successo nell'infanzia in termini di qualità della nutrizione, di attività fisica, di eventuali patologie infiammatorie croniche o malattie endocrine.

Il tessuto osseo è inoltre sensibile agli ormoni della maturazione puberale: asse Gh-IGF-1e sue proteine leganti, agli steroidi prodotti in concentrazioni crescenti dai follicoli ovarici (estradiolo, androstenedione e suoi metaboliti androgenici, progesterone), ma anche alle gonadotropine ipofisarie. È dimostrato che una pubertà ritardata è un fattore di rischio per alterata microstruttura e resistenza ossea, non tanto per una diversa esposizione agli estrogeni ma probabilmente per fattori genetici (e forse epigenetici) comuni alla regolazione del timing puberale e dell'acquisizione ossea. Più rilevanti ancora sono le ripercussioni sulla massa ossea di situazioni di deficit di progressione puberale sia per situazioni di deficit di gonadotropine (su base genetica, organica o funzionale) che di insufficienza ovarica, tra cui la sindrome di Turner che si esprime con varie comorbilità negative per il raggiungimento di un'adeguata mineralizzazione e resistenza ossea.

Due anni circa dopo il menarca le ragazze raggiungono il loro potenziale genetico di densità ossea. Nel periodo che va dai 16 ai 30 anni circa, con entità diversa per le varie sedi scheletriche, la densità ossea continua lievemente ad aumentare. È il cosiddetto picco di massa ossea utile come concetto clinico, ma di difficile definizione nella sua variabilità biologica. Nel periodo di vita successivo i soggetti sani tendenzialmente mantengono la massa ossea raggiunta. Sicuramente nella fase del picco il tessuto osseo è molto sensibile ad esempio a variabili metaboliche. Un esempio è il deficit di disponibilità energetica secondario a disturbi alimentari di tipo restrittivo o ad un esercizio fisico non compensato con l'alimentazione o a malattie che provocano malassorbimento. Più controverso è l'impatto di una scelta alimentare vegetariana o vegana che, se condotta con le adeguate integrazioni, non risultano osteopenizzanti.

È invece significativo il dismetabolismo glicidico (presente anche in vari fenotipi di sindrome dell'ovaio policistico) che somma molteplici effetti dannosi per i picchi di iperglicemia, la produzione di AGEs, l'eccessiva perdita urinaria di calcio e la riduzione relativa di massa magra. Sappiamo come le masse muscolari rappresentino uno stimolo importante per il tessuto osseo contiguo sia per il carico meccanico che tramite specifiche miokine che agiscono da attivatori paracrini. Per questo un'attività fisica sufficientemente dinamica e vigorosa è un fattore protettivo in tutte le età, ancor più se avviene all'aperto facilitando l'assunzione di vitamina D.

Il 15% delle adolescenti italiane ha una malattia cronica che, quasi sempre, comporta uno stato infiammatorio persistente, con relative ripercussioni metaboliche e modifiche del microbiota intestinale. In tutti questi casi l'attenzione al raggiungimento di un picco di massa ossea adeguato e al suo mantenimento deve far parte del percorso diagnostico terapeutico. Un ruolo particolare è svolto da alcune terapie soprattutto se prolungate: glucocorticoidi, antiepilettici, GnRH analoghi. È in discussione l'impatto sull'accrescimento della densità ossea dell'utilizzo di contraccettivi ormonali nei primi anni post-menarca. Gli studi disponibili documentano, non in modo omogeneo, una minima riduzione rispetto a coetanee che non usano contraccettivi, senza chiare indicazioni di preparati preferibili e senza ancora una conferma certa della probabile reversibilità alla sospensione.

Sappiamo poi che le adolescenti (ma seguendo con attenzione le traiettorie di vita spesso anche le giovani donne) spesso esprimono il loro disagio e le loro difficoltà relazionali con comportamenti a rischio quali il fumo di sigaretta e di cannabis e l'abuso di alcool che rappresentano tutti fattori significativi per la salute dell'osso, così come la sottostante depressione. Un'anamnesi mirata sulla salute ossea è quindi impegnativa e non sempre facile da rilevare.

Chew CK, Clarke BL Causes of low Peak Bone Mass in women. *Maturitas* 2018;111: 61-68.

Gordon CM, Zemel BS, Wren TAL, et al The Determinants of Peak Bone Mass. *J Pediatr* 2017;180:261-269.

Mills EG, Abbara A, Dhillon WS, et al Effects of distinct Polycystic Ovary Syndrome phenotypes on bone health. *Front. Endocrinol* 14:1163771.

## ASSOCIAZIONE PAZIENTI MAMOG – MAMME CON OSTEOPOROSI GRAVIDICA

R. Puca  
*Presidente MaMog*

L'Osteoporosi Gravidica definisce una fragilità complessa, che va oltre le fratture vertebrali, che non sono riparabili, e con le quali le mamme dovranno convivere.

Il rischio di riportare fratture da fragilità durante l'ultimo trimestre di gravidanza o nei primi mesi dopo il parto è reale, può capitare alla prima, alla seconda o alla terza gravidanza, con gli stessi segnali, gli stessi

sintomi e gli stessi strascichi.

Obiettivo prioritario come associazione paziente è la conoscenza della patologia e la diagnosi precoce ai primi sintomi. Il ritardo nella diagnosi crea un effetto domino fratturativo delle vertebre e porta la donna in una condizione di totale invalidità, seppur temporanea.



## IL PROGETTO OFF PER LA FRAGILITÀ OSSEA IN GRAVIDANZA

**M. L. Brandi**

*Università Vita-Salute San Raffaele, Milano e Fondazione FIRMO, Firenze, Italia*

La fragilità ossea in gravidanza e' un problema emergente nell'area delle fragilità ossee. Purtroppo la stessa non appare emergere in ambito ginecologico, dove la salute ossea non sembra oggi rappresentare un elemento primario nella prevenzione di complicanze in gravidanza.

La condizione clinica e' fortunatamente rara, anche se la prevalenza non e' ad oggi nota.

Vista la mancanza di trial clinici le strategie terapeutiche non sono definite e limitate storicamente all'uso di calcio e vitamina D. Recentemente,

l'uso di teriparatide ha attirato l'attenzione dei Bone Doctors. Esistono anche report sull'uso di aminobisfosfonati.

In questa presentazione verrà descritto un progetto che mira a sensibilizzare il ginecologo al riconoscimento della fragilità ossea nel primo trimestre di gravidanza attraverso sia l'uso di una carta di rischio per fragilità ossea che al monitoraggio della fragilità ossea con la tecnica ecografica REMS.

# LA CORRELAZIONE TRA IL MICROBIOTA E LE PATOLOGIE DELL'APPARATO MUSCOLO-SCHELETRICO

A. de Sire

*Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro*

Il microbiota intestinale, che colonizza l'intero tratto gastro-intestinale con più di mille specie batteriche, svolge un ruolo importante nel mantenimento della salute dell'ospite fornendo energia, nutrizione e protezione immunologica; alterazioni del microbiota intestinale e dell'attività metabolica potrebbero riflettersi negativamente sulla risposta immunitaria dell'organismo promuovendo uno stato infiammatorio di basso grado, con ripercussioni sul sistema muscoloscheletrico (1). Una disbiosi del microbiota è collegata all'aumento della permeabilità intestinale, con contestuale riduzione delle funzioni antiossidanti che contribuisce a creare uno stato infiammatorio cronico che porta a indebolimento e fragilità del sistema muscolo-scheletrico; la disbiosi infatti può influenzare negativamente il sistema immunitario portando ad un aumento della produzione di citochine pro-infiammatorie, come Interleuchina-6 (IL-6) e Tumor necrosis factor alfa (TNF- $\alpha$ ), che possono danneggiare il tessuto articolare (2).

In questo scenario, una recente consensus dell' European Society for Clinical and Economic aspects of Osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (ESCEO) ha affermato che diversi fattori di rischio dell'artrosi possono interagire con il microbiota intestinale, che risulta essere un determinante critico del metabolismo e della biodisponibilità dei farmaci per l'artrosi (1). Evidenze scientifiche recenti mostrano che modifiche nella composizione del microbiota, alterando la permeabilità intestinale con conseguente fuoriuscita di batteri e dei loro componenti nel flusso sanguigno, possono scatenare una reazione infiammatoria sistemica che può contribuire a una progressione della degenerazione articolare. studi condotti su modelli animali hanno dimostrato che il trapianto di microbiota fecale da soggetti con gonartrosi a soggetti sani può indurre cambiamenti patologici nelle articolazioni, sottolineando il ruolo potenziale del microbiota nella progressione della malattia (2). È noto che l'esercizio fisico potrebbe svolgere un ruolo chiave non solo nel miglioramento del functioning di pazienti affetti da artrosi, ma anche in termini di modulazione della composizione del microbiota, rafforzando l'immunità della mucosa intestinale; inoltre, l'obesità, che è un importante fattore di rischio per lo sviluppo dell'artrosi, è stata collegata sia alla disbiosi del microbiota intestinale che all'infiammazione cronica, suggerendo che esistono connessioni complesse tra microbiota, obesità e patologie muscolo-scheletriche

(1,2). È importante sottolineare che la correlazione tra il ruolo del microbiota intestinale anche con l'osteoporosi, come dimostrato da una recente revisione della letteratura (3) che ha dimostrato la microflora intestinale influenza l'attività degli osteoclasti regolando i livelli sierici di IGF-1 e agendo sull'assorbimento intestinale del calcio. Pertanto, la disbiosi intestinale può avere un impatto negativo sulla salute ossea, influenzando il pathway RANK/RANKL/OPG; in questo contesto, è stato ipotizzato che integratori alimentari, prebiotici e probiotici possano supportare un adeguato equilibrio del microbiota intestinale e di conseguenza della bone health.

In conclusione, la correlazione tra l'alterazione del microbiota intestinale e patologie del sistema muscolo-scheletrico, quali artrosi, sarcopenia e osteoporosi, è ancora oggetto di ricerca e ulteriori studi sono necessari per comprendere appieno i meccanismi sottostanti. Tuttavia, questa connessione offre una nuova prospettiva in termini di prevenzione e trattamento di patologie croniche. Potenzialmente, strategie mirate per modulare il microbiota e ripristinare l'eubiosi intestinale, attraverso dieta adeguata, probiotici ed esercizio terapeutico, potrebbero essere considerate in futuro come un approccio terapeutico di prima linea per ridurre l'infiammazione e rallentare la progressione di patologie muscoloscheletriche.

## Bibliografia

1. Biver E, Berenbaum F, Valdes AM, Araujo de Carvalho I, Bindels LB, Brandi ML, et al. Gut microbiota and osteoarthritis management: An expert consensus of the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases (ESCEO). *Ageing Res Rev.* 2019 Nov;55:100946. doi: 10.1016/j.arr.2019.100946.
2. de Sire A, de Sire R, Petit V, Masi L, Cisari C, Gasbarrini A, Scalfaferrri F, Invernizzi M. Gut-Joint Axis: The Role of Physical Exercise on Gut Microbiota Modulation in Older People with Osteoarthritis. *Nutrients.* 2020 Feb 22;12(2):574. doi: 10.3390/nu12020574.
3. de Sire A, de Sire R, Curci C, Castiglione F, Wahli W. Role of Dietary Supplements and Probiotics in Modulating Microbiota and Bone Health: The Gut- Bone Axis. *Cells.* 2022 Feb 21;11(4):743. doi: 10.3390/cells11040743.

## LA MEDICINA PERSONALIZZATA IN OSTEOPOROSI: VALUTARE IL RISCHIO PER SCEGLIERE LA CORRETTA SEQUENZA

**M. L. Brandi**

*Università Vita-Salute San Raffaele, Milano e Fondazione FIRMO, Firenze, Italia*

La terapia sequenziale ha rappresentato negli ultimi anni la nuova frontiera nel trattamento farmacologico antifratturativo.

La sequenza più logica appare essere quella dell'uso di un farmaco anabolico seguito da un farmaco antiassorbitivo.

I dati di prevenzione delle fratture da fragilità a disposizione sono limitati se si eccettua l'uso del bone builder romosozumab seguito da un aminobisfosfonato, che ha rappresentato il modello innovativo per la

registrazione della sequenza stessa come terapia antifratturativa.

Dati interessanti derivano anche dallo studio di sequenza teriparatide/denosumab del quale non abbiamo a disposizione dati antifratturativi.

Nella presentazione verranno descritti i possibili modelli sequenziali e le evidenze a disposizione ad oggi per quello che rappresenterà nel futuro uno standard of care per il Bone Doctor.

## IL RUOLO DEGLI ORMONI TIROIDEI NELLA SALUTE DELLE OSSA

A. Pontecorvi

Professore Ordinario di Endocrinologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Direttore UOC Medicina Interna, Endocrinologia e Diabetologia, Fondazione Policlinico Universitario "A. Gemelli" IRCCS, Roma

La tiroide svolge un ruolo cruciale nella regolazione di vari processi fisiologici, tra cui il metabolismo, la crescita ed il mantenimento del benessere osseo. Gli ormoni tiroidei, tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), sono essenziali per mantenere un equilibrio tra la formazione e la riassorbimento osseo. Alterazioni nei livelli degli ormoni tiroidei possono avere profondi effetti sulla salute delle ossa, attraverso molteplici vie. I recettori degli ormoni tiroidei sono presenti in vari tessuti bersaglio, comprese le cellule ossee, dove T4 e T3 entrano tramite specifici trasportatori di membrana e, all'interno della cellula, entrano nel nucleo e si legano ai recettori degli ormoni tiroidei (TR), agendo come regolatori dell'espressione di geni bersaglio. Nello specifico, TR $\alpha$ , il principale recettore espresso nello scheletro, media le azioni del T3 su ossa e cartilagini.

Gli ormoni tiroidei regolano direttamente la differenziazione e l'attività degli osteoblasti (cellule formanti le ossa) e degli osteoclasti (cellule che riassorbono le ossa). Un eccesso di ormoni tiroidei (ipertiroidismo) può portare a un aumento dell'attività osteoclastica, causando una eccessiva riassorbimento osseo, che indebolisce la struttura ossea e può portare all'osteoporosi. Nei bambini, l'ipertiroidismo esacerba il metabolismo scheletrico e la deposizione e rimozione di minerali nelle ossa. Pertanto, uno stato di eutiroidismo durante la crescita è cruciale per ottenere una buona massa e resistenza ossea in età adulta.

Anche i pazienti che ricevono una terapia tiroxinica a scopo soppressivo del TSH per il cancro alla tiroide possono manifestare perdita ossea, soprattutto le donne in post-menopausa. Questa terapia, che mira a ridurre le recidive e la mortalità specifica per malattia, può comportare una riduzione della densità minerale ossea, con conseguente aumento del rischio fratturativo.

Al contrario, una carenza di ormoni tiroidei (ipotiroidismo) può portare

a una ridotta attività osteoblastica e una diminuzione della formazione ossea, contribuendo anch'esso alla perdita ossea e alla fragilità in età adulta, nonché a ritardo della crescita e maturazione ossea durante l'età infantile-adolescenziale.

Infine, anche i disordini genetici della sfera tiroidea possono avere un impatto sullo sviluppo scheletrico. Le mutazioni che colpiscono i recettori dell'ormone tiroideo possono portare alla resistenza allo stesso, con conseguenti anomalie scheletriche specifiche. La resistenza all'ormone tiroideo alfa (RTH $\alpha$ ) e beta (RTH $\beta$ ) sono due di queste condizioni.

L'RTH $\alpha$ , causato da mutazioni dominanti negative nel THRA, porta a uno spettro di anomalie scheletriche che assomigliano all'ipotiroidismo congenito e giovanile. La gravità della condizione varia a seconda del tipo di mutazione e il trattamento con ormoni tiroidei può produrre risultati diversi. RTH $\beta$ , causato da mutazioni nel THRB, provoca una sindrome clinica complessa con risposte tissutali variabili. L'impatto sul sistema scheletrico può essere misto e, in alcuni casi, lo sviluppo osseo e la densità possono essere compromessi.

Oltre al loro impatto sulla salute delle ossa, gli ormoni tiroidei giocano un ruolo nella mantenere la salute della cartilagine. La cartilagine è essenziale per la funzione delle articolazioni e fornisce supporto strutturale allo scheletro. Gli ormoni tiroidei influenzano i condrociti, le cellule responsabili della formazione e della manutenzione della cartilagine, regolandone il metabolismo ed influenzandone crescita e riparazione. Livelli eccessivi di ormoni tiroidei possono portare a un accelerato ricambio della cartilagine, contribuendo potenzialmente alla sua degradazione nelle articolazioni. Al contrario, livelli ridotti di ormoni tiroidei possono rallentare il metabolismo della cartilagine, compromettendone la capacità di mantenere la salute delle articolazioni.

## MENOPAUSA E OSTEOPOROSI

M. Gambacciani

Centro per la menopausa, Centro Clinico San Rossore, Pisa

Negli ultimi anni si è assistito ad un rinnovato interesse per la menopausa, rivisitando le sue caratteristiche tra i rapidi cambiamenti endocrini, nel contesto di un cambiamento socioculturale. L'osteoporosi anche nella menopausa fisiologica è un importante aspetto in cui le componenti endocrine-metaboliche si fondono con l'importanza dello stile di vita, alimentazione, attività fisica, fumo ed alcol. Tutte le condizioni di deprivazione di estrogeni sono associate ad un significativo aumento del riassorbimento e alla perdita di densità e resistenza ossea. La carenza di estrogeni è un fattore chiave nella patogenesi dell'osteoporosi postmenopausale. In donne altrimenti sane, l'osteoporosi può essere causata dal mancato raggiungimento del picco di massa ossea, da una perdita ossea accelerata dopo la menopausa o da una combinazione di queste due condizioni. Una ridotta esposizione agli estrogeni può ridurre la densità minerale ossea, come nelle giovani donne che soffrono di amenorrea ipotalamica, associata o meno a disturbi dell'alimentazione, dalla anoressia nervosa a forme di ortoressia, quali il veganismo, che minano ulteriormente la salute scheletrica. Anche in premenopausa, le donne con persistente oligomenorrea mostrano un declino della BMD sia vertebrale che femorale, associato ad un aumento del turnover metabolico dell'osso, rispetto alle donne di pari età ma con flussi mestruali regolari. Certamente in tutte le donne la menopausa rappresenta un momento cruciale per la prevenzione. L'osteoporosi e le fratture ad essa correlate hanno una patogenesi multifattoriale, ma la carenza estrogenica giuoca un ruolo fondamentale, determinando un aumento del turnover metabolico e un rapido declino della massa ossea (BMD) sin dai primi anni dall'ultima mestruazione. Non tutte le donne svilupperanno sicuramente osteoporosi dopo la menopausa, per cui potrebbe essere consigliato un controllo densitometrico in perimenopausa da ripetersi dopo 1-2 anni per identificare le donne a maggiore rischio. La sintomatologia climaterica (vampate di calore, sudorazioni) identifica un sottogruppo di donne a maggior rischio. Infatti, le donne che presentano una sintomatologia vasomotoria intensa presentano una BMD femorale e lombare significativamente più bassa delle donne non sintomatiche, con un rischio di frattura di femore aumentata di quasi l'80% rispetto alle donne di pari età anagrafica e condizione menopausale, ma asintomatiche. Pertanto, nelle donne la prevenzione primaria dell'osteoporosi non può che essere legata al mantenimento di un'adeguata esposizione dell'osso agli estrogeni. L'ultimo decennio è stato caratterizzato da una rivalutazione dei rischi e benefici della terapia ormonale sostitutiva (TOS), soprattutto riguardo al rischio cardiovascolare e osteoporotico. Nuove strategie terapeutiche hanno portato ad una sostanziale riduzione dei possibili rischi,

aumentando i benefici nel trattamento di una lunga durata. La TOS rimane la terapia più efficace per la sintomatologia climaterica. Nelle diverse fasi della transizione menopausale, e oltre, la TOS normalizza rapidamente il turnover, prevenendo l'osteoporosi, preservando la BMD in tutti i siti scheletrici, come la colonna lombare, e collo femorale. I maggiori benefici della TOS possono essere ottenuti subito dopo la menopausa, sebbene possa prevenire la perdita ossea in tutte le fasi della vita postmenopausale. Dopo la menopausa, la TOS previene l'attivazione del turnover osseo e della perdita ossea. Gli effetti della TOS sulla densità e qualità dell'osso oltre che sul numero delle fratture è dimostrata in studi epidemiologici, osservazionali, randomizzati e da robuste metanalisi. Gli effetti della TOS sono evidenti in tutti i distretti scheletrici e su tutti i tipi di frattura. La riduzione del rischio di frattura è stata ripetutamente dimostrata essere del 30%, più evidente nelle donne che iniziano il trattamento ormonale vicino alla menopausa o comunque entro i 60 anni di età. La TOS può utilmente prescritta non solo per i sintomi e la qualità di vita, ma anche per la prevenzione dell'osteoporosi, nelle pazienti con menopausa precoce (da protrarsi almeno fino all'età media della menopausa, 51 aa) e nelle donne in postmenopausa tra i 50 e i 60 anni con rischio di frattura. Dosi più basse (1 mg 17-beta estradiolo o 0.45 mg estrogeni coniugati) di quelle standard (2 mg 17-beta estradiolo o 0.625 mg estrogeni coniugati) mantengono gli effetti positivi sul turnover metabolico e la BMD. Non sono disponibili dati sulla prevenzione delle fratture con i bassi dosaggi, ad eccezione del tibolone per cui sono disponibili dati che dimostrano una riduzione delle fratture in donne trattate con dosaggi di 1.25 mg rispetto ai dosaggi abituali (2.5 mg). L'interruzione della terapia ormonale è seguita da una rapida perdita ossea; tuttavia, non è stato osservato alcun eccesso di fratture dopo l'interruzione. Nella donna con più di 60 anni non è in genere raccomandato iniziare la TOS con il solo scopo di prevenire le fratture da osteoporosi.

### Bibliografia:

- Gambacciani M, et al. The relative contribution of menopause and aging to postmenopausal vertebral osteopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1148-51
- Crandall et al, Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. *J Clin Endocrinol Metab*.2015 Feb;100(2):524-34.
- The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*, Vol. 29, No. 7, 2022

## LA VITAMINA D

L. Cianferotti

*Professore Associato di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, Firenze  
Unità Malattie Metabolismo Minerale ed Osseo, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze*

La vitamina D è una sostanza liposolubile essenziale per il corpo umano, che svolge un ruolo cruciale non solo come vitamina, ma anche come ormone. Questa straordinaria doppia funzione è dovuta al modo in cui il corpo produce e utilizza la vitamina D.

La vitamina D esiste in diverse forme, ma le due principali sono la vitamina D2 (ergocalciferolo), di origine vegetale, e la vitamina D3 (colecalciferolo), di origine animale. Entrambe queste forme di vitamina D devono subire una serie di trasformazioni prima di diventare attive.

Una volta che la vitamina D è stata prodotta o ingerita, deve essere convertita in una forma attiva attraverso due fasi di idrossilazione. La prima avviene nel fegato, dove la vitamina D si trasforma in calcifediolo (25-idrossivitamina D), la cui concentrazione sierica costituisce il marcatore dello stato vitaminico D. Successivamente, il calcidiolo subisce un'altra idrossilazione nei reni, diventando calcitriolo (1,25-diidrossivitamina D), che è la forma biologicamente attiva della vitamina D ovvero il vero e proprio ormone capace di legarsi allo specifico recettore VDR.

Il metabolismo della vitamina D è ancora più complesso di quanto sopra descritto, in quanto si producono costantemente derivati inattivi ed attivi, capaci di influenzarne l'effettiva concentrazione e le azioni finali.

La carenza di vitamina D, indubbio marcatore dell'osteomalacia, riveste un valore patogenetico importante per la salute muscolo-scheletrica, soprattutto negli anziani, e che deve necessariamente essere corretta con appropriata supplementazione in tutti i pazienti con patologie del metabolismo minerale e scheletrico.

Recenti raccomandazioni hanno fornito indicazioni sulla misurazione del calcifediolo, su quando e come supplementare, nonché sui target terapeutici da ottenere.

Permane molto interesse per le possibili modulazioni di processi fisiopatologici non direttamente correlabili al metabolismo minerale e soprattutto per le azioni rapide del calcifediolo e del calcitriolo, che potrebbero essere altresì implicati negli effetti cosiddetti "tossici" o comunque inattesi della vitamina D.

## ALGODISTROFIA: COME CURARLA E PREVENIRE LE COMPLICANZE

G. Iolascon

*Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche ed Odontoiatriche- Università della Campania "L. Vanvitelli"*

L'algodistrofia è una sindrome dolorosa regionale complessa (CRPS) caratterizzata da dolore persistente, sproporzionato per durata e intensità, comparso di solito dopo un evento scatenante, solitamente in sede distale degli arti. Il quadro clinico più comune è caratterizzato dall'insorgenza, poche settimane dopo un evento traumatico quale una distorsione o una frattura, di iperalgesia e/o allodinia nella zona interessata, edema, calore, progressiva perdita di forza muscolare e mobilità articolare. La diagnosi risulta complessa in quanto richiede innanzitutto l'esclusione di altre patologie che possano spiegare il corteo sintomatico come problemi cardiovascolari, infezioni locali, disturbi del sistema nervoso centrale e periferico, malattie reumatiche. Classicamente l'algodistrofia era identificata come il tipo 1 di CRPS distinta dal tipo 2 (causalgia) associata a lesione di un nervo periferico. Più recentemente la IASP ha introdotto due ulteriori sottotipi rappresentati dalla CRPS NOS (non altrimenti specificata), nella quale non sono presenti tutti i segni e i sintomi per formulare una diagnosi utilizzando gli attuali criteri di Budapest e la CRPS-RSF (con remissione di alcune caratteristiche) in cui si è verificata una regressione di uno o più segni e sintomi che erano presenti al momento della diagnosi.

Ad oggi l'approccio multimodale è riconosciuto come il più appropriato nel management dei pazienti affetti da algodistrofia. Il trattamento di questa condizione patologica dovrebbe iniziare il prima possibile, dopo

la diagnosi, per ottenere il massimo di efficacia e per evitare la comparsa di complicanze a lungo termine come rigidità articolare, sviluppo di dolore cronico resistente al trattamento e disabilità.

L'approccio multimodale comprende trattamenti non farmacologici e farmacologici. Tra i primi l'approccio riabilitativo è fondamentale e si basa sia su tecniche tradizionali di esercizio terapeutico e di uso di mezzi fisici, che di tecniche innovative che modulano la percezione ed il vissuto del dolore cronico come la Grade Motor Imagery e la Mirror Therapy.

In tema di terapia farmacologica le evidenze più aggiornate confermano l'efficacia dei bisfosfonati nella gestione di questa condizione sia nei follow-up a breve che a lungo termine. Questi farmaci sembrano essere in grado di modulare l'attivazione dei macrofagi e degli osteoclasti e il rilascio di fattori proinfiammatori, determinando una riduzione dell'acidosi locale che modula la soglia di attivazione dei nocicettori. Nella famiglia dei bisfosfonati, evidenze di alta qualità confermano l'efficacia e la rapidità di azione del neridronato nel management dei pazienti affetti da algodistrofia unico farmaco approvato da un'agenzia nazionale di regolamentazione (l'AIFA in Italia) per il trattamento dell'algodistrofia. Recenti evidenze inoltre confermano l'efficacia del farmaco anche a distanza di un anno dalla somministrazione.

## IL RISEDRONATO NELLE MALATTIE OSTEOARTICOLARI

F. Giusti

*Donatello Bone Clinic, Casa di Cura Villa Donatello, Sesto Fiorentino (FI)*

L'osteoporosi è una tra le più diffuse patologie osteoarticolari, caratterizzata da una diminuzione della densità minerale ossea e dal deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo, che predispongono a un aumento della fragilità ossea e del rischio di fratture, aumentando la mortalità e la disabilità in entrambi i sessi. Inoltre, in presenza di fratture pregresse, il rischio di nuove fratture aumenta drammaticamente, come in un effetto domino, e ciò necessita di intervenire rapidamente con terapie antifratturative efficaci. I farmaci attualmente approvati per il trattamento dell'osteoporosi possono essere classificati in farmaci antiassorbitivi o farmaci osteoanabolici. I bisfosfonati orali rimangono lo standard di cura per il trattamento dell'osteoporosi nella prima scelta farmacologica.

Tra i bisfosfonati, il risedronato ha dimostrato di ridurre l'incidenza di nuove fratture vertebrali cliniche già dopo 6 mesi di terapia, ed una analoga rapidità di efficacia è stata documentata anche per le fratture non vertebrali. Il risedronato ha dimostrato di ridurre il rischio di fratture vertebrali anche nei pazienti di entrambi i sessi sottoposti a terapia con glucocorticoidi, già dopo un solo anno di trattamento (-70%), dimostrando di essere la terapia più rapida ed efficace in tali pazienti; l'alendronato, infatti, ha dimostrato efficacia antifratturativa solo dopo due anni. Il trattamento con risedronato si è dimostrato efficace anche nei pazienti sottoposti a interventi di chirurgia artroplastica totale dell'anca, dove si è evidenziata una BMD periportese significativamente migliore nei pazienti che avevano assunto risedronato immediatamente dopo

l'intervento di protesizzazione. Infine, il risedronato ha dimostrato di preservare la microarchitettura ossea in donne con cancro al seno in terapia con inibitori dell'aromatasi.

Nell'amministrazione di trattamenti con bisfosfonati orali va considerata la scarsa aderenza alla terapia di una buona percentuale di pazienti, a causa delle complesse istruzioni d'uso e degli effetti collaterali gastrointestinali. Circa il 75% delle donne che iniziano i bisfosfonati orali hanno dimostrato di non aderire correttamente alla terapia già entro il primo anno di trattamento, ed il 50% ha interrotto la terapia entro questo periodo portando ad una sostanziale diminuzione del beneficio farmacologico. Vari studi hanno dimostrato che il risedronato è stato associato ad un'incidenza significativamente inferiore di ulcere gastriche rispetto all'alendronato confermato anche dai tassi inferiori di sostituzione della terapia nei pazienti che assumevano risedronato. Uno studio del 2022 [Hepato Int. 2022 Dec;16(6):1458-1467] ha dimostrato che il risedronato orale è efficace nella prevenzione delle fratture e sicuro anche in pazienti con cirrosi epatica e varici esofagee. In questi pazienti il farmaco ha aumentato il rischio di esofagite, ma non ha causato sanguinamento digestivo. Inoltre, ha aumentato la BMD della colonna lombare ed evitato un'ulteriore diminuzione della BMD del collo femorale. I dati degli studi ad oggi effettuati hanno dimostrato chiaramente l'efficacia di riduzione fratturativa, la sicurezza d'uso e la tollerabilità del risedronato, la cui somministrazione orale garantisce una protezione antifratturativa a lungo termine nei pazienti trattati.



## LE ACQUE MINERALI PER LA SALUTE DELLE OSSA: NUOVE PROSPETTIVE

**B. Pampaloni**

*F.I.R.M.O. Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie dell'Osso, Firenze*

L'acqua è un bene primario che contribuisce in modo significativo alla salute umana. Sebbene il fabbisogno idrico vari da persona a persona, è noto che un apporto di 1,5-2 L al giorno garantisce una corretta idratazione ed è fondamentale per mantenere l'equilibrio idrico dell'organismo. Gli effetti di un regolare ed adeguato consumo di acqua sulla salute sono noti e molti studi scientifici hanno esplorato le loro proprietà e il loro ruolo in diverse condizioni fisiologiche e patologiche. Il calcio è un nutriente essenziale che svolge un ruolo chiave nell'organismo umano, contribuendo tra le altre cose alla normale crescita dello scheletro e allo sviluppo e al mantenimento della massa ossea. L'utilizzo di integratori di calcio è una pratica terapeutica diffusa e spesso indispensabile per sopperire alle carenze nutrizionali in quei soggetti che non riescano a raggiungere le raccomandazioni dietetiche e che necessitano di un'integrazione specifica come i pazienti che seguono una terapia per l'osteoporosi, o soggetti anziani, o fragili o con problemi di malassorbimento. Gli integratori di calcio sono disponibili in diverse forme che differiscono tra loro per solubilità e biodisponibilità. Uno svantaggio dell'uso degli integratori è rappresentato dai possibili effetti collaterali, prevalentemente di tipo gastrointestinali, quali gonfiore e costipazione, che spesso allontana i pazienti da un regolare utilizzo. Le acque minerali naturali possono essere classificate in molte categorie in base alla loro composizione minerale e alle loro componenti principali. Vengono definite calciche quelle acque minerali che hanno un contenuto di calcio superiore ai 150 mg/L. L'utilizzo regolare di acque minerali calciche rappresenta un metodo ideale per fornire ottime quantità di calcio altamente biodisponibile e rappresenta un efficace metodo per assumere calcio quotidianamente e in modo ben distribuito nell'arco della giornata, senza avere effetti collaterali; contribuendo così al raggiungimento dei fabbisogni raccomandati. Fabbisogni che cambiano

per ogni età e condizione, di conseguenza le acque mediamente mineralizzate possono essere utilizzate come integratori per ridurre il rischio di carenza di calcio nelle donne in menopausa o in gravidanza, oppure essere utilizzate per reintegrare le perdite di minerali negli sportivi o nell'anziano. I benefici sulla salute di un apporto nutrizionale di calcio adeguato alle necessità e regolare nel tempo, sono ormai riconosciuti e non solo perché strettamente correlati alla salute dell'osso. Numerose evidenze e studi recenti suggeriscono infatti che un corretto introito di calcio (ed il consumo di acque minerali calciche) è stato associato ad effetti potenzialmente protettivi contro sovrappeso, obesità, diabete, ipertensione e malattie cardiovascolari, passando anche attraverso la salute intestinale ed il mantenimento di un microbiota efficiente e in perfetto equilibrio.

### References

- Manuela Simona Pop et al. Exploring the Potential Benefits of Natural Calcium-Rich Mineral Waters for Health and Wellness: A Systematic Review *Nutrients* 2023, 15, 3126. <https://doi.org/10.3390/nu15143126>
- Ortega Anta RM, Jiménez Ortega AI, López-Sobaler AM. Calcium and health. *Nutr Hosp.* 2015 Apr 7;31 Suppl 2:10-7. doi: 10.3305/nh.2015.31.sup2.8677
- Zemel, M. B. and Miller, S. L., 2004. Dietary calcium and dairy modulation of adiposity and obesity risk. *Nutr Rev.* 2004 Apr;62(4):125-31.
- Da Silva Ferreira T, Torres MR, Sanjuliani AF. Dietary calcium intake is associated with adiposity, metabolic profile, inflammatory state and blood pressure, but not with erythrocyte intracellular calcium and endothelial function in healthy pre-menopausal women. *Br J Nutr.* 2013 Sep 28;110(6):1079-88. doi: 10.1017/S0007114513000111

## IL MICROBIOTA INTESTINALE E L'ASSORBIMENTO DI CALCIO

L. Lozio

Le relazioni tra microbiota e metabolismo dell'osso cominciano ad essere molto studiate. Si è notato che la flora batterica cambia a seconda dello stato delle ossa. Tra una persona con o senza osteopenia/osteoporosi c'è una differenza di ceppi e di concentrazione molto evidenti.

Questo cambiamento può dipendere dal diverso assetto ormonale che modifica, nell'ambiente intestinale, la presenza di serotonina libera, la riduzione dei SERT e la peristalsi per attivazione dei recettori 5HT4.

Alcuni metaboliti batterici intervengono nella modulazione del sistema immunitario modulando l'asse intestino osso e sistema immunitario. La produzione di citochine infiammatorie e l'attivazione dei linfociti TH-17 possono essere modulati dai probiotici migliorando lo stato infiammatorio sistemico e l'assorbimento del calcio.

Ciò che deve essere approfondito è il meccanismo attraverso il quale il microbiota è in grado di modificare l'assorbimento, ma anche l'utilizzazione del calcio. La relazione tra microbiota e cellule enterocromaffini nella regolazione della serotonina intestinale e la relazione modulante tra microbiota e sistema immunitario nella sua componente macrofagica sono i target della ricerca futura. Ricordo solo per inciso che i macrofagi immunitari sono i precursori degli osteoblasti e osteoclasti, gli attori principali della osteoporosi. Capire come si relazionano è essenziale per capire ed eventualmente modificare l'evoluzione della patologia.

Link articolo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34502371/>

Titolo inglese: The Human Gut Microbiota: A Key Mediator of Osteoporosis and Osteogenesis

Link articolo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32392181/>

Titolo inglese: Gut microbiota and metabolite alterations associated with reduced bone mineral density or bone metabolic indexes in postmenopausal osteoporosis

Link articolo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33884666/>

Titolo inglese: The microbiota-gut-bone axis and bone health

Link articolo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33645543/>

Titolo inglese: From the gut to bone: connecting the gut microbiota with Th17 T lymphocytes and postmenopausal osteoporosis

Link articolo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33109043/>

Titolo inglese: Post-menopausal Osteoporosis and Probiotics

Link articolo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34048514/>

Titolo inglese: The modulatory effect and implication of gut microbiota on osteoporosis: from the perspective of "brain-gut-bone" axis

Link articolo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34373761/>

Titolo inglese: Probiotics Stimulate Bone Formation in Obese Mice via Histone Methylations

Link articolo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37547322/>

Titolo inglese: Editorial: Gut microbiota and gut-associated metabolites in bone health

Link articolo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36557285/>

Titolo inglese: Modulatory Effect of Gut Microbiota on the Gut-Brain, Gut-Bone Axes, and the Impact of Cannabinoids

Link articolo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33261254/>

Titolo inglese: Novel directions in the study of osteoporosis: focus on gut microbiota as a potential therapeutic target

Link articolo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37009327/>

Titolo inglese: Gut Microbiome - Should we treat the gut and not the bones?

Link articolo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169602/>

Titolo inglese: The role of gut microbiota in bone homeostasis

Link articolo: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35418947/>

Titolo inglese: The Role of Depletion of Gut Microbiota in Osteoporosis and Osteoarthritis: A Narrative Review

## LE PROTESI ARTICOLARI

S. Giannini

Università Di Bologna, Istituto Ortopedico Rizzoli

Le protesi articolari hanno una sempre maggiore applicazione anche nel paziente con fragilità ossea. I principali distretti anatomici dove tali protesi trovano una applicazione sono la spalla, il gomito, l'anca, il ginocchio ed in parte la caviglia.

Esistono due tipologie di protesi di spalla: protesi totale (artroprotesi) e protesi parziale (endoprotesi). La protesi totale prevede la sostituzione della testa omerale e della glena con cupole metalliche, mentre la protesi parziale la sola sostituzione della componente omerale che si articola così con la glena nativa. La protesi di spalla può inoltre essere di tipo anatomico quando il disegno protesico riproduce l'anatomia normale della spalla oppure la protesi inversa, il cui disegno inverte la normale anatomia della spalla e consente, con le corrette indicazioni, un ripristino della funzionalità dell'arto.

La protesi di gomito riproduce la superficie articolare mediante due componenti, una omerale e una ulnare. In base al modello possono essere suddivise in protesi con cerniera a stabilità intrinseca e protesi senza cerniera che affidano la stabilità alla ricostruzione capsulare e dei legamenti e sono applicabili solo in condizioni con ottima conservazione dell'osso e del patrimonio legamentoso. Esistono inoltre le protesi parziali omerali che prevedono la sostituzione della sola estremità distale dell'omero, tipicamente indicate nelle fratture dell'omero distale pluriframmentarie.

La protesi d'anca può essere totale o parziale (endoprotesi) oppure di rivestimento. La protesi totale prevede la sostituzione della testa femorale e la preparazione della cavità cotiloidea in cui si applica una cupola, mentre la protesi parziale la sola sostituzione della

componente femorale che si articola così direttamente con il cotile nativo. La protesi di rivestimento consiste invece nell'applicazione di due cupole metalliche alla superficie articolare del cotile e della testa del femore: questo impianto protesico permette, a differenza delle altre protesi, la conservazione della testa e del collo femorale. Esistono anche protesi definite a doppia mobilità, con due snodi intra-articolari che consentono un doppio movimento che favoriscono il movimento stesso e riduce notevolmente il rischio di lussazione. La protesi all'anca, indipendentemente dal modello, può essere fissata secondo diverse modalità che permettono di distinguere le protesi cementate da quelle non cementate.

La protesi di ginocchio può essere totale o mono-compartmentale. Nella protesi totale vengono sostituite le componenti femorali, tibiali e rotulea. Nella protesi mono-compartmentale vengono invece sostituite solo le estremità del femore e della tibia di un unico compartimento (mediale o laterale) ed i legamenti non vengono così sacrificati. Come nella protesi d'anca, la protesi di ginocchio può essere cementata (più spesso) e non cementata.

La protesi di caviglia può essere a tre o due componenti. Studi sulla cinematica articolare hanno portato alla realizzazione di modelli a tre componenti costituiti da una componente tibiale, una meniscale mobile ed una astraglica. Questi dispositivi hanno mostrato ottimi risultati nel tempo e consentito un ampio utilizzo. Le protesi a due componenti presentano invece un caratteristico disegno anatomico con una componente tibiale concava, a cui è ancorato un menisco in polietilene, ed una componente astraglica a curvatura naturale.

## LE FRATTURE DA FRAGILITÀ DELLA CAVIGLIA (FFC)

F. Giron

AOU- Careggi Firenze

La frattura della caviglia rappresenta dal punto di vista epidemiologico la terza frattura più frequente e colpisce con egual frequenza entrambi i sessi a tutte le età. Si stima che l'incidenza complessiva sia pari a 184 fratture ogni 100.000 persone all'anno, di cui il 20-30% si verifica negli anziani. Nel periodo 2012-2022 secondo il Swedish Fracture Register sono state registrate 57.443 fratture della caviglia, dalle semplici avulsioni fino alle fratture comminute con grave esposizione. Nel 60% dei casi si trattava di popolazione di sesso femminile e l'età media al momento del trauma era di 55 anni. Nel caso del sesso femminile l'età al momento del trauma era maggiore e il meccanismo del trauma era per lo più a bassa energia. Ciò fa supporre che nel caso di frattura della caviglia nelle donne dopo i 55 anni si possa parlare di fratture da fragilità visto che nella maggior parte dei casi il trauma è rappresentato da una semplice distorsione a seguito di caduta. Non esiste tuttavia a tutt'oggi una indagine epidemiologica specifica sull'incidenza delle fratture da fragilità della caviglia. In uno studio effettuato dall' American Orthopaedic Association's Own the Bone (OTB) è stato rilevato che i pazienti affetti da FFC mostrava un'età inferiore, erano più spesso donne, non Caucasici e avevano un BMI maggiore rispetto ai pazienti che non presentavano fratture da fragilità. L'evenienza di una FFC era inoltre predittiva di un'ulteriore frattura da fragilità e il rischio di una FFC aumentava con l'età e il BMI. In altri studi si è messo inoltre in evidenza la diretta correlazione tra una FFC, un'età avanzata, la presenza di un'osteoporosi, spesso non diagnosticata, o di un diabete mellito tipo II. Non esiste un'indicazione unanime sul trattamento di questo tipo di fratture. Si tratta per lo più di fratture bi o trimalleolari, più spesso instabili, non facilmente trattabili anche per il danno associato ai tessuti molli perimalleolari spesso presente in questo tipo di pazienti. Lo scopo del trattamento in questo tipo di pazienti, soprattutto i più anziani, è quello di ripristinare al più presto possibile la qualità della vita correlata allo stato di salute e per evitare complicazioni legate al trattamento e immobilità. Ciò può essere ottenuto solo con una rapida consolidazione della frattura ripristinando la stabilità articolare in assenza di dolore in modo da garantire un rapido ritorno alle normali attività. Tuttavia la presenza di comorbidità mediche, osteoporosi, qualità della pelle non ottimale e la scarsa tolleranza dello stato di non carico contribuisce alle difficoltà nella gestione di queste lesioni questa popolazione. Una densità ossea non ottimale con scarso apporto di sangue periferico e la presenza di tessuti molli compromessi possono precludere l'impiego di una fissazione interna e potrebbero richiedere altre opzioni come la stabilizzazione con fissatore esterno, l'impiego di un chiodo

artrodesizzante, tecniche mini-invasive o steccature e ingessature prolungate, anche se ciò potrebbe portare a una minore stabilità o a danni ai tessuti molli. Il trattamento conservativo, con l'immobilizzazione in gesso o tutore, spesso porta a risultati insoddisfacenti ed è gravato da una mortalità più alta. Tuttavia in pazienti a bassa richiesta funzionale, allettati, affetti da neuropatia o da comorbidità che controindicano l'intervento chirurgico l'immobilizzazione in gesso ha una sua indicazione. L'importante è che la riduzione della frattura sia ottimale e vengano predisposti controlli ravvicinati per valutare lo stato dei tessuti molli. Il trattamento chirurgico è indicato in tutti gli altri casi. Il timing dell'intervento viene dettato dalla condizione dei tessuti molli e la chirurgia deve essere praticata solo quando i tessuti molli sono aggredibili. Vari sono i mezzi di sintesi a disposizione del chirurgo a seconda della qualità dell'osso, a partire dalle classiche placche a stabilità con viti, fino all'impiego di un fissatore esterno o addirittura nei pazienti più fragili di un sistema di fissazione intramidollare. L'impiego di impianti intramidollari, quali chiodi peroneali o chiodi artrodesizzanti tibio-calcaneari, è vantaggioso poiché si utilizzano incisioni più piccole, minimizzano il danno tessuti molli e possono consentire un carico precoce. Con l'utilizzo di questi sistemi vengono riportati risultati accettabili dal punto di vista funzionale. Il chiodo di perone mostra risultati funzionali simili esponendo il paziente a un rischio di complicanze inferiore rispetto a fissazione con placca. Questi impianti però devono essere riservati solo ai pazienti anziani che presentano una combinazione di comorbidità significative, osteoporosi, mobilità ridotta e cattive condizioni della cute. Il trattamento postoperatorio, in particolare nei pazienti anziani, deve favorire una rapida guarigione dei tessuti molli, una mobilizzazione precoce e un consolidamento osseo. Quando si utilizzano sistemi intramidollari, il carico completo dopo l'intervento chirurgico è spesso possibile.

1. RJ Kadakia, BM Ahearn, AM Schwartz, S Tenenbaum, JT Bariteau. Ankle fractures in the elderly: risks and management challenges. *Orthop Res Rev.* 2017; 9: 45–50. doi: 10.2147/ORR.S112684
2. Loubignac F. Treatment of bimalleolar fractures in elderly. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2022 Feb;108(1S):103137. doi: 10.1016/j.otsr.2021.103137.
3. P Ziegler, C Bahrs, C Konrads, P Hemmann, MD Ahrend. Ankle fractures of the geriatric patient: a narrative review. *EFORT Open Rev.* 2023 Jan 27;8(1):1-10. doi: 10.1530/EOR-22-0082.

## LA REVISIONE NELLE FRATTURE PERIPROTESICHE D'ANCA

M. Marcucci<sup>1</sup>, A. Ciardullo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Casa di Cura Villa Donatello, Sesto Fiorentino (FI); <sup>2</sup>AOU Careggi – SOD Traumatologia e Ortopedia Generale CTO - Firenze

Le fratture periprotetiche del femore rappresentano una complicanza importante dopo impianto di Protesi Totale d'Anca. Dato l'aumentare degli impianti di PTA anche le fratture periprotetiche sono in aumento. La causa più frequente è il trauma, i traumi maggiori sono responsabili soltanto in una piccola percentuale di casi, più frequenti sono i traumi a bassa energia (75%-92%) e nel 25% dei casi sono dovute ad eventi senza trauma apparente. Questi dati confermano che spesso queste fratture si realizzano in pazienti con quadro clinico di osteoporosi o di osteopenia. La ridotta qualità ossea non solo predispone e favorisce l'insorgenza della frattura periprotetica, ma rende anche più difficile la sua guarigione per il ridotto bone stock, la fissazione che risulta meno efficace e la capacità di riparazione biologica compromessa.

La classificazione più usata è quella di Vancouver che si basa sulla sede di frattura e sulla stabilità dell'impianto. Si distinguono 3 gruppi: Tipo A interessano la regione trocanterica (AG grande trocantere, AL piccolo trocantere), Tipo B frattura a livello dello stelo femorale o all'apice dello stelo (B1 stelo stabile, B2 allentamento con valido bone stock, B3 allentamento con non valido bone stock), Tipo C frattura ben al di sotto dell'apice dello stelo.

Questa classificazione è relativamente semplice, pratica e guida alla scelta del trattamento chirurgico più adeguato. Le fratture di tipo AG sono trattate in modo incruento se non vi è spostamento oppure con ORIF (open reduction internal fixation) se il gran trocantere si è spostato prossimalmente. Le fratture di tipo AL vengono trattate in modo incruento. Le fratture di tipo B1 sono trattate con ORIF, i Tipi B2 e B3 sono trattate con la revisione dello stelo più osteosintesi o bone allograft a seconda che si tratti del tipo B2 o B3 rispettivamente. Il Tipo C è trattato con ORIF.

La scelta definitiva del trattamento è comunque più complessa e non può essere dettata esclusivamente dalla classificazione radiologica, ma deve tener conto del paziente valutando attentamente le sue condizioni

generali, eventuali comorbidità e la qualità dell'osso che spesso in questi pazienti è molto scarsa.

### Frattura Tipo B2 trattata con Revisione



### Bibliografia

1. Lindahl H, Malchau H, Herberts P, Garellick G. Periprosthetic femoral fractures classification and demographics of 1049 periprosthetic femoral fractures from the Swedish National Hip Arthroplasty Register. *J Arthroplasty*. Oct 2005;20(7):857-865.
2. Masri BA, Meek RM, Duncan CP. Periprosthetic fractures evaluation and treatment. *Clin Orthop Relat Res*. Mar 2004(420):80-95.
3. Learmonth ID. The management of periprosthetic fractures around the femoral stem. *J BoneJoint Surg Br*. Jan 2004;86(1):13-19.

## LA FRATTURA COMPLICATA DELL'OMERO

S. Soderi, R. Angeloni

Secondo valutazioni epidemiologiche 1 donna su due e 1 uomo su 5, superata l'età dei 50 anni può andare incontro ad una frattura negli anni a seguire.

Le fratture del terzo prossimale dell'omero hanno una frequenza che varia dal 5 % al 9 % subito dopo le fratture del femore prossimale e del polso.

Tale frequenza è soggetta ad aumentare anche perché correlata al numero di soggetti di età avanzata, soprattutto di sesso femminile.

Secondo alcune valutazioni c'è il rischio che tali fratture possano più che raddoppiare nelle prossime 3 decadi.

Fortunatamente molte di queste lesioni possono essere trattate in maniera conservativa con discreti risultati, ma a scapito di tempi più lunghi per la necessità di cicli di fisioterapia e riabilitazione.

Da quanto detto, è aumentato quindi l'interesse per tecniche chirurgiche mini invasive anche grazie alle metodiche anestesologiche sempre più selettive che, ovviamente, riducono i costi di ospedalizzazione.

In questa sede parleremo delle tecniche di ricostruzione e di trattamento nelle fratture complesse, con particolare attenzione agli esiti che rappresentano un danno invalidante; questo a causa del dolore, della

necrosi vascolare, della mancata consolidazione, la rigidità e, la più grave da combattere e vincere: l'infezione.

Quest'ultima rappresenta un costo veramente importante per la sanità in termini di ospedalizzazione e di farmaci di notevole impatto economico. Generalmente queste fratture complesse richiedono un trattamento chirurgico e abbiamo a disposizione varie metodiche: una sintesi elastica (meno invasiva); una sintesi più stabile con chiodo endomidollare e, infine, nelle fratture complesse e non sufficientemente riducibili, l'osteosintesi con placca e viti.

Nei casi di pluriframmentazione della testa omerale, è indicato l'utilizzo di un impianto con protesi anatomiche o, in pazienti molto anziani, di protesi cosiddetta inversa.

In questi casi il movimento è garantito, in assenza dei mm. della cuffia dei rotatori per lo più lesi per l'età, dal muscolo deltoide e risultati sono soddisfacenti.

E' altresì importante sottolineare che, secondo analisi su grandi numeri in base alla scarsa richiesta funzionale di questi pazienti buoni risultati si ottengono con una terapia conservativa accompagnata da cicli di FKT.

## IL RAPPORTO OSMED: UNA RISORSA DA UTILIZZARE IN RICERCA

A. P. Caputi

Professore Emerito di Farmacologia Università di Messina

L'Osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali (OsMed), attivo dal 1998, si occupa della raccolta, l'analisi e l'elaborazione di dati sull'uso dei farmaci in Italia, tramite i quali redige periodicamente rapporti pubblicamente disponibili sul portale dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Parallelamente al rapporto annuale relativo all'uso della totalità dei farmaci nella popolazione generale ("L'uso dei Farmaci in Italia"), vengono pubblicati rapporti relativi all'impiego di specifiche categorie farmaceutiche (antibiotici, farmaci per il COVID-19, etc.), o all'impiego di farmaci in determinate popolazioni (donne in gravidanza, anziani, etc.). I rapporti Osmed da un lato presentano informazioni di carattere generale di natura economica e di farmacoutilizzazione, dall'altro integrano questi dati con valutazioni specifiche in termini di appropriatezza prescrittiva e indicazioni fornite da enti nazionali (es. Nota 100 per il trattamento del DM2) e internazionali (es. Classificazione AWaRe per l'antibioticoterapia). Ne consegue che i Rapporti OsMed costituiscono un mezzo essenziale per valutare l'impatto di politiche o interventi in ambito sanitario, nonché un valido strumento per trarre spunti su problematiche di natura farmaco-epidemiologica, farmaco-economica e di appropriatezza prescrittiva sulle quali fondare ricerche volte ad implementare specifici programmi di intervento.

Tuttavia, per risultare efficace è necessario che la sua presentazione sia, di volta in volta, accompagnata da iniziative di promozione del rapporto stesso e di formazione e aggiornamento degli operatori sanitari. Ciò, nonostante che siamo stati presentati oltre 20 rapporti, non è ancora stato fatto in maniera sistematica attraverso tutto il Paese.

Riportando indicatori aggiornati, l'OsMed è uno strumento per migliorare l'appropriatezza delle prescrizioni, (es. trattamento dell'ipertensione arteriosa, dell'ipercolesterolemia, del diabete mellito, dell'osteoporosi, dell'anemia, dell'artrite reumatoide, ecc.). Mostrando dati di aderenza e persistenza alle terapie, esso individua patologie in cui il problema è rilevante e quali farmaci alternativi (per efficacia) sembrano esprimere una maggiore aderenza e persistenza. Mostrando problemi

di polifarmacoterapia che l'avanzare di età della popolazione ha nel tempo comportato, stimola a riflettere sulla necessità di valutare la de-prescrizione quando e come possibile.

Lo scorso aprile l'OsMed ha pubblicato il rapporto sull'uso degli antibiotici in Italia nel 2021. Tale rapporto in base ad alcuni indicatori ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption) ci informa che il nostro paese è uno degli europei con il maggior ricorso a molecole ad ampio spettro, a maggior impatto sulle resistenze antibiotiche e, pertanto, considerate di seconda linea. Infatti, il rapporto tra il consumo di antibiotici ad ampio spettro e quelli a spettro ristretto nel 2021 è pari a 13,2, rispetto a un valore medio europeo di 3,7. Un confronto fra regioni a questo proposito dimostra, per il 2020, che in quelle del Sud vi è un maggior utilizzo di categorie di seconda scelta. Il fenomeno di maggior prescrizione di farmaci nel SUD è generalizzabile ad altre categorie terapeutiche (es. IPP, FANS, antiasmatici, farmaci per l'osteoporosi, ecc) e, pertanto, il confronto regionale mostra la possibilità di ampi margini di miglioramento della qualità prescrittiva.

Utilizzando i dati OsMed del 2021 ai fini del presente congresso, si può affermare che nell'ambito dei farmaci anti-osteoporotici, la persistenza a un anno è risultata di poco superiore al 50% (50,9%), che il 14.9% dei pazienti ha ricevuto in un anno una sola prescrizione di farmaco e che l'80% dei pazienti con pregressa frattura non ha avuta prescritta alcuna terapia per l'osteoporosi.

### Bibliografia:

1. <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2022>
2. <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-degli-antibiotici-in-italia-rapporto-nazionale-anno-2021>
3. <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-nella-popolazione-anziana-in-italia-2019>

## LE TERAPIE DIGITALI: IMPARIAMO A CONOSCKERLE

A. Ferri<sup>1</sup>, M. Beccaria<sup>1</sup>  
Advice Pharma Group srl, gruppo Sapio

I dispositivi medici digitali, tra cui i software (marcati Ce) come dispositivo medico, hanno compiuto un'evoluzione importante in tempi recenti. Tra le spinte esogene alla loro implementazione ha contribuito, senza dubbio, la recente pandemia da Covid-19. Nonostante questo per la "digital health" non esiste ancora una definizione condivisa. Termini come "digital therapeutic", "digital health", "digital medicine" sono spesso utilizzati in forma intercambiabile, e tale ambiguità si riflette anche sulla categorizzazione delle tecnologie che rientrano nell'ambito della salute digitale.

Restrignendo, tuttavia, il campo alla definizione di "terapia digitale", in questo caso s'intende un trattamento erogato attraverso tecnologie digitali come smartphone, app, sensori e dispositivi indossabili. Questa definizione esclude dal computo le app che mettono in connessione solo gli operatori sanitari e/o che hanno come obiettivo soltanto raccolta e scarico di dati/informazioni.

Lo sviluppo di una DTx segue modelli ben definiti, sia da letteratura informatica (software lifecycle) sia di project management (con la gestione del progetto "Agile", che prevede un approccio incrementale e iterativo). In primis questa attività prevede la raccolta dei requisiti utente e la definizione dei documenti tecnici in cui si esplicita la destinazione d'uso del medical device. I documenti tecnici contengono le soluzioni tecnologiche e le architetture informatiche che i ricercatori intendono sviluppare a tal fine. Si tratta di un'attività complessa, che richiede anche un'analisi del rischio finalizzata all'individuazione di eventuali criticità di tipo tecnologico, e potenziali impatti sulla salute del paziente. Come per qualsiasi altro dispositivo medico, inoltre, i produttori di DTx sono tenuti a gestire il ciclo vita del software in accordo con le linee guida Iso 13485. Nella fase di sviluppo e progettazione si conducono test funzionali e di usabilità. In particolare il test di usabilità si riferisce alla valutazione di un prodotto o di un servizio per mezzo di una prova che coinvolge utenti rappresentativi (come individui affetti dalla patologia per cui si intende sviluppare la DTx). Altre fasi di rilievo sono quelle relative all'analisi di sicurezza, applicate durante l'intero ciclo di vita del software e rientranti nei requisiti regolatori specifici per la

cybersecurity. Vulnerability assessment e penetration test sono tra le attività svolte durante queste fasi, oltre alla revisione e alla validazione del codice sorgente e delle librerie utilizzate nella fase di sviluppo.

Il Regolamento Mdr chiarisce anche le responsabilità degli operatori coinvolti e intensifica gli obblighi di controllo, soprattutto in merito alle prestazioni del dispositivo medico lungo tutto il suo ciclo di vita, inclusa la gestione della comunicazione a tutti gli stakeholder. A garanzia di questo dovere, le aziende sviluppatrici di DTx utilizzano lo standard armonizzato e internazionale della Iso 13485, che definisce i requisiti per un sistema di gestione della qualità specifico per i dispositivi medici. Oltre alla Iso 13485, l'altra norma internazionale da seguire è la Iso 14971 relativa alla gestione del rischio, particolarmente importante per le attività di progettazione, test e aggiornamento del software. I due standard sono il presupposto essenziale per lo sviluppo del dispositivo medico e per il suo mantenimento all'interno di un sistema di gestione della qualità e di gestione del rischio.

In forma strettamente correlata alle due norme di sistema, gli sviluppatori di DTx fanno riferimento anche alla norma armonizzata En Iso 62304, che elenca i principi di gestione dell'intero ciclo di vita del software (come da requisito essenziale Art 17 Mdr), permettendo di garantire la corretta convalida tecnica del software e la corretta gestione dei problemi di sviluppo. Mentre per valutare e testare l'usabilità del dispositivo in ambiente simulato e con pazienti simulati, la norma di riferimento è la Iec 62366. Successivamente, per la dimostrazione del beneficio clinico, il riferimento è lo standard Iso 14155 relativo alle buone pratiche di sperimentazione clinica per i dispositivi medici.

Conclusioni: Le potenzialità insite nella cura di determinate patologie tramite la somministrazione di terapie digitali è un concetto che si conferma, in Italia e a livello internazionale, come uno dei più promettenti sviluppi in campo di assistenza sanitaria. Dal punto di vista formale, a oggi, in Europa i software per le terapie digitali sono riconosciuti e rimborsati come dispositivi medici digitali, pertanto il percorso all'immissione in commercio deve prevedere la loro marcatura Ce come dispositivi medici a base di software.



# LA FRAGILITÀ OSSEA NELLE MALATTIE CONGENITE NON OSSEE AB INITIO. MALATTIE NEUROMUSCOLARI

A. Moretti, F. Romano, G. Iolascon

Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

Le malattie neuromuscolari (NMD) comprendono un gruppo diversificato di disturbi che interessano varie componenti del sistema neuromuscolare, tra cui le cellule del corno anteriore, i nervi periferici, le giunzioni neuromuscolari e i muscoli scheletrici [1]. Nonostante le NMD siano malattie rare, i pazienti affetti da tali patologie costituiscono una popolazione considerevole, con un rilevante impatto socioeconomico a causa dell'esordio precoce di molte di queste patologie, della prolungata sopravvivenza dei pazienti grazie alla disponibilità di nuovi approcci farmacologici, del progressivo incremento della disabilità e del peggioramento della qualità della vita. La debolezza muscolare è una caratteristica distintiva delle NMD, ma le manifestazioni cliniche sono altamente eterogenee e possono coinvolgere molti organi e sistemi diversi incluso lo scheletro. Tra le diverse NMD, la distrofia muscolare di Duchenne (DMD) si distingue per il suo profondo impatto sulla salute ossea. La debolezza muscolare, la perdita della deambulazione e i cambiamenti strutturali a livello della giunzione muscolo-tendinea riducono la trasmissione del carico meccanico sullo scheletro, causando una perdita di massa ossea e fragilità scheletrica. La dipendenza dalla sedia a rotelle peggiora la perdita ossea e le deformità muscolo-scheletriche, come la scoliosi. La prevalenza delle fratture da fragilità nei pazienti affetti da DMD supera di cinque volte quella riscontrata tra i pari età. Tali fratture si verificano, prevalentemente a livello vertebrale nei pazienti non deambulanti e agli arti inferiori in quelli deambulanti, accelerando di conseguenza il passaggio all'uso della sedia a rotelle. I bambini affetti da DMD che ricevono trattamento a base di corticosteroidi mostrano una prevalenza di fratture vertebrali sintomatiche che può raggiungere il 40%; inoltre i corticosteroidi influenzano l'accrescimento e ritardano la pubertà a causa dell'ipogonadismo correlato al loro uso prolungato. Sebbene nei bambini sani con fratture vertebrali, sarebbe possibile osservare un fenomeno di crescita spontanea mediato dal rimodellamento osseo (vertebral reshaping), nei bambini affetti da malattie croniche, questo processo di rimodellamento fallisce. I bifosfonati per via endovenosa potrebbero ripristinare questo processo quando somministrati immediatamente dopo la frattura. L'atrofia muscolare spinale (SMA) è un'altra NMD che compromette la salute ossea. Delezioni o mutazioni puntiformi in geni specifici (SMN) possono stimolare la formazione e l'attivazione degli osteoclasti, inoltre pazienti con SMA prenatale presentano una riduzione significativa della densità minerale ossea (BMD) a causa della ridotta motilità fetale, che influisce sullo sviluppo scheletrico. La neuropatia sensorio-motoria ereditaria

(malattia di Charcot-Marie-Tooth) presenta alterazioni legate alla salute ossea, tra cui deformità scheletriche come la displasia dell'anca e il piede cavo-varo, compromissione dell'equilibrio e un rischio elevato di cadute e fratture da fragilità, prevalentemente a carico della caviglia. La miastenia gravis (MG), una malattia neuromuscolare autoimmune, è associata a un aumento del rischio di fratture da fragilità. Si ritiene che la disfunzione delle cellule T regolatorie e la sovraespressione di citochine e chemochine contribuiscano all'aumento del riassorbimento osseo; inoltre, studi genetici hanno identificato un possibile collegamento tra la MG e geni legati al metabolismo osseo (TNFRSF11A, che codifica per RANK). La valutazione della salute ossea nelle NMD richiede esami ematochimici, quali il dosaggio dei livelli sierici e urinari di calcio e fosforo, e dei livelli sierici di PTH, 25(OH)D3 e della fosfatasi alcalina, annualmente, ed esami di imaging, come la radiografia del rachide dorso-lombare in proiezione laterale ogni 12-36 mesi o comunque in caso di rachialgia, trauma recente, o declino della BMD (Z-score) di oltre 0,5 deviazioni standard all'anno. Nei pazienti con NMD, l'esecuzione dell'esame DXA presenta delle insidie, in particolare riguardo il corretto posizionamento dei pazienti e per la presenza di deformità del rachide: in questi casi è raccomandata la misurazione della BMD del femore prossimale, del femore distale laterale o dell'avambraccio. La valutazione nutrizionale è altrettanto importante, non solo per quanto riguarda la stima dell'intake di calcio, ma anche per il rischio di ipernutrizione o di iponutrizione che possono contribuire al coinvolgimento osseo nei pazienti con NMD. Le opzioni terapeutiche per preservare la salute ossea nelle NMD includono interventi non farmacologici, come il mantenimento di un adeguato apporto calorico, di calcio e vitamina D, oltre alla pratica di attività fisica adattata, e trattamenti farmacologici, in particolare in bifosfonati, che migliorerebbero la densità ossea e ridurrebbero il mal di schiena nei pazienti affetti da fratture vertebrali [2].

## Bibliografia

1. Iolascon G, Paoletta M, Liguori S, et al. Neuromuscular Diseases and Bone. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Nov 22;10:794. doi: 10.3389/fendo.2019.00794.
2. Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management. *Lancet Neurol*. 2018 Apr;17(4):347-361. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5.

## SINDROME DI RETT

C. Caffarelli

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

La Sindrome di Rett è una grave e rara malattia neurologica progressiva dovuta a mutazione o delezione del gene MECP2 sul cromosoma X che colpisce le bambine nei primi anni di vita. La prevalenza è stimata in 1/8.500 ragazze di 15 anni con una prevalenza nella popolazione generale di circa 1/25.000. Nella sua forma classica è caratterizzata da sviluppo apparentemente normale nei primi 6-18 mesi di vita cui segue regressione delle competenze acquisite e perdita delle abilità linguistiche, stereotipie manuali, microcefalia, epilessia e disabilità cognitiva. Possono inoltre essere presenti bruxismo, episodi di apnee e/o iperpernea, incoordinazione motoria e aprassia, tremori, epilessia e scoliosi. L'evoluzione e la gravità della malattia sono, comunque, molto variabili e sono descritte diverse varianti atipiche (forme fruste, varianti con regressione tardiva, forme maschili, varianti con epilessia a esordio precoce, forme congenite, forme con linguaggio conservato). Tra le deformità muscolo-scheletriche presenti in questa patologia rara, la scoliosi è la più frequente e responsabile di tale alterazione scheletrica vengono considerate la lieve ipotonia del tronco e la mancanza di mobilità. La scoliosi si sviluppa in età scolare precoce con diversi gradi di gravità. A volte la progressione è molto rapida, a seconda dell'asimmetria del tono muscolare ed il grado di atrofia muscolare. Nelle bambine non deambulanti, una grave scoliosi si sviluppa nonostante le misure preventive. Va sottolineato che la progressione della deviazione colonna continua anche nell'età adulta. Caratteristica delle bimbe affette da sindrome di Rett è anche l'iperestensione delle caviglie che determina una necessità di compenso a livello delle ginocchia, delle anche e della colonna vertebrale, rendendo la deambulazione difficoltosa se non impossibile. La ridotta mobilità intersegmentale correlata a posture stereotipate o distonie, nel contesto di una sindrome extrapiramidale e, in misura minore, ad una sindrome piramidale, può portare anche a deformità articolari come il piede equino e le posizioni equino valgo/varo.

Tra le complicazioni a cui vanno incontro le bambine affette da sindrome di Rett l'osteoporosi è sicuramente una delle più frequenti. Studi in vivo ed in vitro hanno evidenziato come in queste pazienti il volume osseo sia ridotto istomorfometricamente e sia caratterizzato da una riduzione della capacità osteoformatrice dovuta prevalentemente ad una riduzione del numero degli osteoblasti e da un incremento del numero degli osteoclasti. Numerosi sono i fattori di rischio responsabili non adeguato raggiungimento del un picco di massa ossea, ma anche responsabili anche della riduzione costante della densità minerale ossea. Tra i fattori di rischio più importanti non dobbiamo dimenticare il genotipo. E' noto da alcuni anni come particolari mutazioni genetiche si associno ad una compromissione scheletrica più severa. Sicuramente anche l'uso di farmaci antiepilettici, lo stato nutrizione, la ridotta capacità di deambulazione rappresentano fattori di rischio fondamentali per la fisiopatologia dell'osteoporosi nelle bimbe affette da Sindrome di Rett. Sappiamo inoltre, che queste pazienti vanno incontro anche a fratture da fragilità, che interessano prevalentemente il femore prossimale e le estremità degli arti superiori ed inferiori.

Proprio per questo si raccomanda di sottoporre tutte le bimbe affette da sindrome di Rett ad una valutazione della densità minerale ossea con metodica DXA ed allo studio dei parametri del metabolismo fosfo-calcico, della vitamina D, del PTH e dei markers di turnover osseo.

Inoltre, in tutte le bimbe affette da sindrome di Rett è necessario un'attenta valutazione dell'apporto nutrizionale, soprattutto degli elementi essenziali alla salute ossea come calcio e fosforo, ma soprattutto è di fondamentale importanza la supplementazione di vitamina D in modo particolare in caso di valori sierici ridotti o insufficienti. La terapia con bisfosfonati è da considerare off label nelle bambine, e va utilizzata sempre con ragionevole ponderatezza e solo in presenza di fratture.

## SINDROME DI GAUCHER

G. Marcucci

*Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia*

La sindrome di Gaucher è una rara malattia genetica lisosomiale, causata dalla carenza dell'enzima glucocerebrosidasi. Essa è caratterizzata da infiltrazione multiorgano di macrofagi con accumulo di glucocerebroside nei lisosomi. Il coinvolgimento osseo è caratterizzato da deformità ossee (deformità di Erlenmeyer), osteopenia/osteoporosi, fratture patologiche, infiltrazione del midollo osseo (osteonecrosi avascolare, infarto), e dolore osseo. La patogenesi della fragilità ossea nella sindrome di Gaucher non è stata ancora del tutto chiarita. In questi pazienti vi può essere sia una ridotta densità minerale ossea che alterazione della qualità dell'osso. Studi sperimentali supportano l'ipotesi che tra i vari fattori siano presenti alterazioni dell'osteoblastogenesi, osteoclastogenesi e dell'attività degli osteoblasti e osteoclasti, dovuto al deficit di glucocerebrosidasi, come causa di ridotta densità minerale ossea. Dati preliminari hanno mostrato come l'alterazione del rapporto tra sclerostina e DKK1 (Dickkopf-1) correli con la riduzione della massa ossea. Inoltre, la catepsina K

potrebbe essere un marker utile di riassorbimento osseo in questi pazienti. Pochi studi, sino ad ora, hanno studiato la qualità del tessuto osseo e il reale rischio fratturativo in questa popolazione.

### **Bibliografia:**

1. Baldini M et al. Skeletal involvement in type 1 Gaucher disease: Not just bone mineral density. *Blood Cells, Molecules and Diseases* 68 (2018) 148–152.
2. Ivanova MM et al. Wnt signaling pathway inhibitors, sclerostin and DKK-1, correlate with pain and bone pathology in patients with Gaucher disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 1029130.
3. Hughes D et al. Gaucher Disease in Bone: From Pathophysiology to Practice. *J Bone Miner Res*. 2019 Jun;34(6):996-1013.

La malattia di Pompe (PD) è una malattia da accumulo lisosomiale autosomica recessiva dovuta a mutazioni che causano la riduzione o l'assenza dell' $\alpha$ -glucosidasi acida (gene GAA sul cromosoma 17). Questo enzima è ubiquitario nell'organismo e la sua riduzione di attività porta ad un progressivo accumulo di glicogeno all'interno dei lisosomi e successivamente tra le miofibrille, contribuendo al fenotipo clinico caratterizzato dal coinvolgimento dei muscoli scheletrici, cardiaci e respiratori. Vengono descritte due forme principali di PD: ad esordio infantile (IOPD, variante classica e non classica) e ad esordio tardivo (LOPD), diverse in termini di coinvolgimento degli organi e velocità di progressione. Grave debolezza muscolare e coinvolgimento cardiaco caratterizzano la IOPD; al contrario, una lenta progressione della debolezza dei muscoli dei cingoli e una disfunzione respiratoria sono tipiche della LOPD. In entrambe le varianti della PD, la salute delle ossa è ampiamente compromessa, predisponendo ad un aumento del rischio di osteoporosi o di una ridotta massa ossea per l'età cronologica, fortemente correlata alla riduzione della forza muscolare.

Nella IOPD, un grave atrofia muscolare influenza negativamente la salute delle ossa nelle prime fasi dello sviluppo scheletrico, in particolare a livello corticale, e di conseguenza è associata a un rischio più elevato di fratture delle ossa lunghe. D'altra parte, l'evidenza di una maggiore prevalenza di fratture da fragilità nei pazienti con LOPD è limitata.

Gli esatti meccanismi patogenetici alla base della relazione muscolo-osso nei pazienti LOPD sono ancora sconosciuti. Questi pazienti hanno diversi modelli di coinvolgimento muscolare, comunemente caratterizzati da debolezza dei muscoli paravertebrali, flessori dell'anca ed estensori del ginocchio che si traduce in uno scarso carico meccanico applicato alla colonna vertebrale e al femore prossimale. Il fenotipo clinico del danno muscolare potrebbe spiegare la perdita di bone mineral density (BMD) sito-specifica (cioè a livello del tratto lombare e/o del collo femorale). Van den Berg ha mostrato una diminuzione della BMD soprattutto nei pazienti non deambulanti e dipendenti dal ventilatore (54 contro 15%

nei soggetti deambulanti). Gli autori hanno trovato una correlazione positiva, da lieve a moderata, statisticamente significativa tra la densità minerale ossea del tratto total body less head (TBLH) e la forza muscolare prossimale sia degli arti superiori ( $r = 0,37$ ) che inferiori ( $r = 0,43$ ). Inoltre, questo studio ha suggerito un ruolo putativo dell'inattività prolungata e dell'immobilizzazione come fattori di rischio per la perdita ossea in questi pazienti. Questi dati sono stati confermati da Khan et al. che hanno analizzato la microarchitettura ossea utilizzando la tomografia computerizzata periferica ad alta risoluzione (HR-pQCT) in due siti scheletrici standard, radio distale e tibia distale.

Bertoldo et al. hanno dimostrato che le fratture vertebrali asintomatiche e atraumatiche si verificano frequentemente nei pazienti LOPD. Tuttavia, gli autori non hanno trovato alcuna relazione tra la funzione muscolare [valutata mediante la Medical Research Council Scale (MRC), il test del cammino di 6 minuti (6MWT) e il punteggio Gait, Stairs, Gower and Chair (GSGC)] e la BMD o i marcatori biochimici del metabolismo osseo. Non è stata inoltre riportata alcuna differenza nella funzione muscolare, nei parametri respiratori e nel livello sierico di 25(OH)D tra i pazienti con o senza frattura vertebrale all'esame morfometrico. Pertanto, gli autori concludono che il coinvolgimento osseo sembra essere indipendente dal fenotipo muscolare e dallo stato di vitamina D nei pazienti con LOPD.

Con l'introduzione della terapia enzimatica sostitutiva (ERT), il decorso della malattia è stato fortemente modificato, in particolare per la variante IOPD, migliorando sia la funzionalità muscolare che quella respiratoria. Tuttavia, gli effetti tangibili dell'ERT in termini di miglioramento della salute delle ossa sono scarsamente supportati.

Ad oggi, il danno osseo nella PD è considerato una conseguenza dell'atrofia muscolare e della riduzione del carico; inoltre, tenendo conto della gravità del coinvolgimento osseo nell'IOPD, si suggerisce un potenziale meccanismo intrinseco dell'osso direttamente collegato alla degenerazione metabolica stessa o all'alterazione dell'immagazzinamento dei lisosomi

## LA FRAGILITÀ OSSEA NELLE MALATTIE CONGENITE NON OSSEE AB INITIO: L'EMOFILIA

C. Carulli, M. Innocenti

*Clinica Ortopedica, Università di Firenze – SOD Ortopedia, AOU Careggi*

L'Emofilia è una malattia congenita ereditaria X-linked caratterizzata da sanguinamenti spontanei o post-traumatici legati a deficit di fattore VIII (Emofilia A) o IX (Emofilia B): fino a qualche decennio fa, queste emorragie risultavano pericolose per la vita dei giovani soggetti di sesso maschile colpiti, in particolare per il coinvolgimento di organi nobili. Con l'avvento della profilassi ematologica, basata sulla somministrazione periodica del fattore ematologico carente, i tassi di mortalità si sono ridotti: tuttavia, le emorragie muscoloscheletriche, soprattutto articolari, sono ancora oggi la causa di morbilità più frequente. Seppur ridotte con il trattamento ematologico, le emorragie articolari determinano il rischio precoce di sviluppare una sinovite, che se non arrestata, evolve irreversibilmente come artrosi secondaria (la cosiddetta "artropatia emofilica") tipicamente già al di sotto dei 30 anni di età, con impatto sulla qualità di vita e risvolti negativi individuali, familiari e per la società intera. Tra i vari aspetti che l'artropatia colpisce, vi è il metabolismo osseo. Infatti, il dolore, la grave deformità articolare e la conseguente severa limitazione funzionale dei pazienti comportano una tendenza alla

ipomobilità e spesso all'assenza di carico per lunghi periodi: sarcopenia e osteoporosi precoci sono frequentissime. Ancora oggi è poco compreso come il rischio di frattura di tali pazienti non sia elevato rispetto ai soggetti non emorragici di pari età: gli autori presentano le pochissime pubblicazioni in letteratura che analizzano il rischio frattura in questa popolazione, di cui fa parte anche l'esperienza personale specifica, nel centro nazionale di riferimento per il trattamento delle problematiche muscoloscheletriche dell'Emofilia. Gli autori riportano anche la loro esperienza su come l'alterazione del metabolismo osseo comporti una debolezza strutturale spesso empiricamente valutata in sala operatoria durante gli interventi di chirurgia protesica, purtroppo molto comuni per risolvere in modo pressochè definitiva il problema artropatico in questi pazienti. Infine, vengono presentati gli approcci preventive/terapeutici per questa categoria di soggetti, con testimonianze scientifiche a valorizzare l'intergrazione con vitamina D e il ricorso ad attività fisica adattata o laddove indicate, sportiva.

# CHIRURGIA COMPLESSA NEL PAZIENTE CON FRAGILITÀ OSSEA

U. G. Longo, A. Mazzola, V. Denaro  
Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico

Le proprietà dell'osso si possono modificare sia a causa del fisiologico processo di invecchiamento dell'organismo sia per eventi patologici. L'osso perde resistenza meccanica a partire dalla quarta decade (periodo della vita nel quale si raggiunge il picco di massa ossea e quindi verosimilmente il picco di massima resistenza), per arrivare ad una perdita complessiva di oltre il 60% ad 80 anni. Il paziente con fragilità ossea necessita di una gestione integrata multidisciplinare da parte del medico curante, del chirurgo ortopedico, dell'endocrinologo, dell'anestesista, del fisiatra al fine di garantire una adeguata ottimizzazione del quadro clinico preoperatorio, una gestione mirata delle scelte chirurgiche intraoperatorie e un protocollo riabilitativo postoperatorio personalizzato. Fondamentale è quindi da parte del chirurgo ortopedico il corretto inquadramento del paziente da operare: un accurata anamnesi ed esame obiettivo, l'accertamento e la quantificazione dell'osteoporosi, nonché la terapia farmacologica della stessa sono elementi imprescindibili per una corretta gestione del paziente fragile. La gestione chirurgica di un paziente con fragilità ossea necessita inevitabilmente di accorgimenti specifici poiché, in tali casi, l'osso presenta caratteristiche morfostrutturali e biomeccaniche alterate.

Nell'ambito della chirurgia protesica su frattura del collo femorale, la possibilità di eseguire una fissazione cementata è sicuramente un'opzione valida al fine di evitare la ricerca della fissazione a press-fit, potenziale causa di fratture periprotetiche intraoperatorie in casi di fragilità ossea (1). Entrambe le metodiche di fissazione presentano vantaggi e svantaggi: in sintesi, la fissazione cementata ha mostrato ridotta incidenza di fratture intraoperatorie e postoperatorie, responsabili di fatto del maggiore tasso di revisione osservato nelle protesi non cementate, ma d'altro canto tempi operatori più lunghi, maggiori perdite ematiche, ossificazioni eterotopiche e la controversa "bone cement implantation syndrome" (ipossia, ipotensione, perdita di coscienza, aritmia cardiaca, aumento delle resistenze vascolari polmonari fino all'arresto cardiorespiratorio causata dalla cementazione in pazienti con fattori di rischio). Nonostante il dibattito sulle complicità dell'uso del cemento sia ancora oggi attuale, la cementazione è ormai considerata il gold standard nei pazienti anziani con frattura di collo femore candidati a intervento chirurgico di protesi d'anca, proprio in ragione della solida

fissazione immediata che contribuisce a ridurre il rischio di fratture periprotetiche e di mobilizzazione dell'impianto.

La chirurgia di revisione è per definizione una chirurgia su osso fragile (2): una adeguata valutazione preoperatoria del bone-loss e della bone-quality è raccomandata per la riuscita di questo tipo di interventi. Numerose classificazioni riconosciute a livello internazionale possono aiutare il chirurgo nella quantificazione del bone-loss preoperatorio omerale, glenoideo, acetabolare, femorale, tibiale (3). Ad oggi, grazie all'aiuto della tecnologia e di materiali di ultima generazione, ad ogni tipologia di perdita di sostanza ossea si associano soluzioni chirurgiche che permettono di ricostruire il difetto epifisario-metafisario-diafisario e di ottenere una fissazione stabile del reimpianto. Nei casi in cui il patrimonio osseo dovesse essere tale da non permettere una fissazione adeguata, l'utilizzo di componenti protesiche custom-made o di megaprotesi permette di ripristinare l'anatomia e la funzione del distretto corporeo in maniera soddisfacente.

In conclusione, il miglioramento degli standard sociali e delle cure nell'ultimo mezzo secolo ha determinato un allungamento della vita media, con il conseguente aumento esponenziale dei pazienti affetti da fragilità ossea che il chirurgo ortopedico si troverà a gestire nella pratica clinica. Sebbene la prevenzione dell'osteoporosi riveste un ruolo fondamentale in tale ambito, il miglioramento delle tecniche e delle tecnologie ortopediche ha permesso la gestione di casi chirurgici sempre più complessi, riuscendo a garantire al paziente la ripresa della funzione, elemento cardine al fine di invertire il processo di indebolimento dell'osso.

1. Longo UG, Viganò M, de Girolamo L, Banfi G, Salvatore G, Denaro V. Epidemiology and Management of Proximal Femoral Fractures in Italy between 2001 and 2016 in Older Adults: Analysis of the National Discharge Registry. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(24).

2. Longo UG, Papalia R, Salvatore G, Tecce SM, Jedrzejczak A, Marozzi M, et al. Epidemiology of revision hip replacement in Italy: a 15-year study. *BMC Surg*. 2022;22(1):355.

3. Grappiolo G, Loppini M, Longo UG, Traverso F, Mazziotta G, Denaro V. Trabecular Metal Augments for the Management of Paprosky Type III Defects Without Pelvic Discontinuity. *J Arthroplasty*. 2015;30(6):1024-9.





# PRESENTAZIONI ORALI





# SINDROME DI GORHAM STOUT: RISULTATI PRELIMINARI SUL POSSIBILE COINVOLGIMENTO DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE E DELL'AUTOFAGIA

C. Aurilia<sup>1</sup>, G. Palmi<sup>1</sup>, S. Donati<sup>1</sup>, I. Falsetti<sup>1</sup>, T. Iantomasi<sup>1</sup>, G. Galli<sup>1</sup>, L. Funaro<sup>2</sup>, G. Picchioni<sup>2</sup>, M. L. Brandi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze, Firenze; <sup>2</sup> Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare (SCFM)\_Agenzia Industrie Difesa (AID), Florence, Italy; <sup>3</sup> Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie dell'Osso (F.I.R.M.O. Orlus), Firenze

La Sindrome di Gorham-Stout (GSD), o “Malattia dell'osso fantasma” è una patologia ossea estremamente rara, caratterizzata da una progressiva osteolisi dovuta ad un'anomala proliferazione dei vasi linfatici e/o dei vasi sanguigni. Nonostante la GSD possa interessare qualunque parte dello scheletro, recenti studi hanno riportato come la pelvi, le spalle e la zona maxillo-facciale siano i distretti ossei maggiormente colpiti. Ad oggi la patogenesi della GSD è ancora sconosciuta e le terapie presenti (i.e., intervento chirurgico, radioterapia e somministrazione di Rapamicina) (1) hanno solo lo scopo di limitare il progredire della patologia. Studi recenti basati sul sequenziamento dell'RNA hanno individuato la via di segnalazione PI3K/AKT/mTOR quale il principale pathway molecolare che potrebbe essere coinvolto nella patogenesi della GSD. Inoltre, è stato recentemente ipotizzato che anche modifiche a carico del gene ATG101, risultanti nell'alterazione del processo di autofagia(2), potrebbero rappresentare una delle vie implicate nella patogenesi della GSD. Negli ultimi anni diversi studi hanno mostrato un coinvolgimento del Sistema Endocannabinoide (SE) sia nella regolazione dell'autofagia sia a livello cellulare che nel mantenimento dell'omeostasi ossea(3). In relazione a questo e a quanto precedentemente descritto, l'obiettivo dello studio presentato è valutare se il SE possa avere un ruolo nella patogenesi della GSD, al fine di ampliare le conoscenze sulle cause dell'insorgenza e progressione della patologia, ancora in maggior parte sconosciuta, e di identificare possibili target molecolari per lo sviluppo di terapie specifiche e mirate.

**Materiali e metodi:** Campioni di midollo osseo sono stati collezionati da paziente affetto da GSD, sottoposto a chirurgia ortopedica per osteoartrite. I campioni sono stati collezionati ante 2010 e sterilmente trattati in laboratorio al fine di ottenere delle linee cellulari primarie di staminali mesenchimali da midollo osseo. Per la caratterizzazione del fenotipo staminale mesenchimale delle linee cellulari isolate sono state condotte analisi di biologia cellulare e molecolare. Mediante analisi di biologia molecolare è stata poi valutata, nelle linee staminali isolate, la presenza delle componenti del SE (i.e., CNR1, CNR2, and NAPE-PLD) e dei geni specifici dell'autofagia (i.e., MAPLC3B, BECN1, and ATG5) in termini di livelli di espressione genica, sia in condizioni normali che durante differenziamento in senso osteogenico. **Risultati:** Le cellule isolate a partire dai campioni biopsici di midollo osseo da paziente affetto GSD e siglate come BMSC-GS-1, sono state caratterizzate come cellule staminali mesenchimali, mostrando la presenza dei marcatori specifici del fenotipo staminale mesenchimale, quali CD44, CD90, CD105 e STR01, e risultando completamente negativi per i marcatori del

fenotipo staminale ematopoietico (i.e. CD34 e CD45). Mediante il saggio delle unità formanti colonia abbiamo valutato il potenziale clonogenico della linea cellulare, osservando una percentuale di clonogenicità superiore al 30%. Potenziale specifico delle staminali mesenchimali. Le successive analisi dei livelli di espressione dei componenti del SE e dei geni dell'autofagia, condotte sia in condizioni di crescita normale che durante differenziamento osteogenico, hanno mostrato che i geni di entrambi aumentano i loro livelli di espressione durante il processo di differenziamento osteogenico. **Conclusioni e prospettive future:** In questo studio dapprima è stata isolata e caratterizzata una linea cellulare primaria di cellule staminali mesenchimali di midollo osseo patologico da paziente affetto da GSD. Successivamente sono state condotte analisi preliminari per la valutazione dei livelli di espressione dei geni del SE e dell'autofagia al fine di valutare come questi possano essere coinvolti nella patogenesi e nella progressione della GSD. I risultati preliminari ottenuti in questo studio mostrano per la prima volta come il SE e l'autofagia possano essere realmente coinvolti nella GSD. Studi futuri riguarderanno l'individuazione di target molecolari che essendo implicati nella progressione della patologia o nella sua patogenesi possano essere utilizzati per lo sviluppo di terapie mirate. Inoltre, il coinvolgimento del SE potrebbe significare che molecole che sono agoniste o antagoniste delle sue componenti potrebbero rappresentare la base per lo sviluppo di terapie incentrate sull'isolamento di molecole naturali e contenute nella Cannabis terapeutica. Ulteriori studi saranno condotti in merito.

## Bibliografia:

1. Dellinger MT, Garg N, Olsen BR. Viewpoints on vessels and vanishing bones in Gorham-Stout disease. *Bone*. 2014 Jun;63:47-52. doi: 10.1016/j.bone.2014.02.011. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24583233.
2. Yébenes Mayordomo M, Al Shboul S, Gómez-Herranz M, Azfer A, Meynert A, Salter D, Hayward L, Oniscu A, Patton JT, Hupp T, Arends MJ, Alfaro JA. Gorham-Stout case report: a multi-omic analysis reveals recurrent fusions as new potential drivers of the disease. *BMC Med Genomics*. 2022 Jun 6;15(1):128. doi: 10.1186/s12920-022-01277-x. PMID: 35668402; PMCID: PMC9169400;
3. Xu A, Yang Y, Shao Y, Wu M, Sun Y. Activation of cannabinoid receptor type 2-induced osteogenic differentiation involves autophagy induction and p62-mediated Nrf2 deactivation. *Cell Commun Signal*. 2020 Jan 15;18(1):9. doi: 10.1186/s12964-020-0512-6. PMID: 31941496; PMCID: PMC6964093.

# STUDIO PRELIMINARE DELL'EFFETTIVO COINVOLGIMENTO DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE NEL PROCESSO DI MINERALIZZAZIONE DELLA DISPLASIA FIBROSA OSSEA

I. Falsetti<sup>1</sup>, G. Palmi<sup>1</sup>, C. Aurilia<sup>1</sup>, S. Donati<sup>1</sup>, F. Marini<sup>2</sup>, L. Margheriti<sup>3</sup>,

G. Galli<sup>1</sup>, R. Zonefrati<sup>2</sup>, T. Iantomasi<sup>1</sup>, G. Picchioni<sup>3</sup>, M. L. Brandi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze; <sup>3</sup>Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare (SCFM)\_Agenzia Industrie Difesa (AID), Firenze; <sup>2</sup>Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie dell'Osso (F.I.R.M.O Onlus), 50129 Firenze

**Introduzione:** La Displasia Fibrosa Ossea (DFO) è una malattia rara dell'apparato scheletrico, caratterizzata dalla sostituzione del tessuto osseo con un tessuto fibroso anomalo, che causa fragilità ossea, aumentando pertanto il rischio di fratture. Le lesioni possono essere monostotiche, quando si verificano in un singolo osso, o polistotiche, quando coinvolgono più ossa (1). La regione cranio-facciale è l'area solitamente più interessata dalla DFO, che ha generalmente uno sviluppo lento ed indolore, ma che tuttavia può causare deformità estetiche, problemi dentali, disturbi visivi ed uditivi ed anomalie alla base cranica. Recenti evidenze scientifiche hanno dimostrato la presenza del Sistema Endocannabinoide (SE) nell'osso (2). Il SE è un sistema complesso costituito da endocannabinoidi, recettori (i.e. CB1, CB2, TRPV1 e GPR55) ed enzimi (i.e. NAPE, DAGL $\alpha$ , FAAH), responsabili della sintesi e della degradazione degli endocannabinoidi. Negli ultimi anni è stato inoltre dimostrato come il SE e le sue componenti possano avere un ruolo nella fisiologia del tessuto osseo. Scopo principale del presente studio è quello di valutare le alterazioni del processo di mineralizzazione che caratterizzano la DFO e studiare il possibile ruolo del SE e dei suoi ligandi nella modulazione del processo di mineralizzazione.

**Materiali e metodi:** Durante un intervento chirurgico è stato collezionato un frammento biotipico di lesione mandibolare da paziente affetto da DFO. Dal campione, trasportato e trattato sterilmente in laboratorio, tramite digestione enzimatica con collagenasi 0,3 mg/mL e successiva dispersione meccanica, è stata allestita una coltura primaria di lesione mandibolare di DFO, siglata come FD-1. La linea cellulare primaria ottenuta è stata coltivata a 37°C in atmosfera umidificata al 5% di CO<sub>2</sub> in apposito terreno di coltura. La linea è stata caratterizzata fenotipicamente mediante analisi di biologia cellulare e molecolare. È stato successivamente allestito un saggio di differenziamento osteogenico durante il quale sono stati valutati i livelli di espressione dei diversi componenti del SE mediante tecnologia TaqMan. È stato inoltre valutato il potenziale differenziativo della linea FD-1 mediante colorazioni citochimiche apposite per la fosfatasi alcalina (ALP) e per i depositi di idrossiapatite (HA) prodotti e mediante analisi spettrofluorimetrica con spettrofluorimetro PerkinElmer LS-55.

**Risultati:** La linea cellulare primaria isolata dal campione biotipico di lesione mandibolare di DFO è risultata altamente positiva per due marcatori caratteristici del fenotipo staminale mesenchimale, CD44 e CD105. Mediante analisi in PCR qualitativa è stata valutata l'espressione di alcuni geni marker della mineralizzazione ossea (i.e. RUNX2, OCN, ALP, BMP-2) e del gene ADAMTS2, che è stato identificato come

gene marker della DFO (3). Successivamente, in seguito al saggio di differenziamento osteogenico sono stati valutati qualitativamente l'ALP e i depositi di HA mediante colorazioni citochimiche e osservati poi mediante microscopio LSM-900 (ZEISS) e quantitativamente in termini di attività enzimatica per la ALP e di quantità di HA prodotta, mediante analisi spettrofluorimetrica.

La valutazione dei livelli di espressione dei geni marcatori del differenziamento osteogenico (RUNX2, ALPL, OCN, OPG) e del SE (CB1, CB2, TRPV1, NAPE, DAGL $\alpha$ , FAAH) nella linea FD-1 ha mostrato non solo la loro presenza in condizioni di crescita normali nella linea primaria, ma anche come alcuni dei geni del SE, quali CB1, CB2 e NAPE, risultano essere modulati durante il processo di differenziamento osteogenico.

**Conclusioni e prospettive future:** In questo studio è stata allestita una linea primaria di DFO, che permetterà di studiare i meccanismi molecolari e cellulari alla base di questa patologia, di cui la patogenesi è ad oggi ancora sconosciuta. Per la prima volta in questo studio si valuta la presenza del SE in un modello cellulare di tale patologia dimostrando, sempre per la prima volta, non solo che il SE è presente a livello cellulare ma che risulta essere anche modulato durante il processo di differenziamento osteogenico. Quest'ultimo aspetto risulta essere un dato preliminare particolarmente importante perché non solo individua un sistema che può essere coinvolto in processo di mineralizzazione alterato, quale quello che caratterizza la DFO, ma che anche individua quelli che potrebbero essere futuri target molecolari per lo sviluppo di nuove terapie nel trattamento delle lesioni ossee che caratterizzano la DFO. Inoltre, la presenza e il coinvolgimento del SE aprono la strada a futuri studi sugli effetti che possono avere sulla mineralizzazione molecolare agonisti e antagonisti dei recettori del SE, quali i cannabinoidi, rappresentando possibili future terapie per la DFO. Ulteriori studi sono necessari e saranno condotti nei mesi futuri.

## Bibliografia:

1. Burke AB, et al. Fibrous dysplasia of bone: craniofacial and dental implications. *Oral Dis.* 2017; 23:697-708.
2. Raphael-Mizrahi B, et al. The Cannabinoids Effect on Bone Formation and Bone Healing. *Curr Osteoporos Rep.* 2020;18:433-8.
3. Zhou SH, et al. Gene expression profiling of craniofacial fibrous dysplasia reveals ADAMTS2 overexpression as a potential marker. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7:8532-41.

# STUDIO IN VITRO DEI PATHWAY GENICI ED EPIGENETICI COINVOLTI NELLA FORMAZIONE DELLE CALCIFICAZIONI ECTOPICHE CARATTERIZZANTI LA CALCINOSI TUMORALE

S. Donati<sup>1</sup>, G. Palmini<sup>1</sup>, C. Aurilia<sup>1</sup>, I. Falsetti<sup>1</sup>, G. Galli<sup>1</sup>, R. Zonefrati<sup>2</sup>, T. Iantomasi<sup>1</sup>, F. Franceschelli<sup>1</sup>, R. Di Donato<sup>3</sup>, A. Franchi<sup>4</sup>, G. Beltrami<sup>5</sup>, G. Piccioni<sup>3</sup>, M. L. Brandi<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, Firenze; <sup>2</sup> Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie dell'Osso (FIRMO Onlus), Firenze; <sup>3</sup> Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare (SCFM) Agenzia Industrie Difesa (AID), Firenze, Italia; <sup>4</sup> Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università di Pisa, Pisa; <sup>5</sup> Ortopedia Oncologica Pediatrica, AOU Careggi-AOU Meyer, Firenze

**Introduzione:** La calcinosi tumorale (CT) è una patologia rara caratterizzata dalla comparsa di calcificazioni ectopiche a livello delle regioni periarticolari che interessano in particolar modo l'articolazione della spalla e il gomito. (1) Da un punto di vista genetico, la CT è una patologia eterogenea causata da mutazioni inattivanti a carico dei geni FGF23, GALNT3 o  $\alpha$ Klotho, responsabili della regolazione di FGF23, un fattore di crescita presente nel siero che regola il metabolismo del fosfato. Ad oggi non ci sono terapie specifiche per la CT, e talvolta la rimozione chirurgica delle calcificazioni ectopiche risulta non essere risolutiva. (2) Alla luce dei recenti studi sulla presenza di cellule staminali all'interno dei tumori primari dell'osso, e sul loro coinvolgimento nella resistenza alle terapie e alla comparsa di recidive, abbiamo ipotizzato che anche nelle calcificazioni ectopiche associate alla CT possa essere presente una sottopopolazione di cellule staminali (CS). Alla luce di tutto questo, dopo aver isolato e caratterizzato per la prima volta la sottopopolazione di CS da un campione bioptico di calcificazione ectopica della mascella collezionato da paziente affetto da CT e portatore di una nuova mutazione nel gene GALNT3, scopo dello studio qui presentato è stato non solo quello di valutare i livelli di espressione dei geni coinvolti nel metabolismo minerale ed osseo e i livelli di espressione di specifici microRNA, al fine di studiare i pathway molecolari coinvolti nella comparsa di tali lesioni.

**Materiali e metodi:** Il campione di tessuto bioptico di lesione ossea è stato raccolto da paziente affetto da CT che si è sottoposto a trattamento chirurgico previa firma del consenso informato approvato dal Comitato Etico Locale. Il frammento bioptico è stato utilizzato per allestire una coltura cellulare primaria di CT, dalla quale sono state isolate le CS (CT-CS). La linea di CT-CS isolata è stata caratterizzata mediante analisi di biologia cellulare e molecolare analizzandone il potenziale differenziativo mediante esperimenti di differenziamento osteogenico ed adipogenico, l'espressione dei marcatori di staminalità mesenchimale e dei geni marcatori del fenotipo staminale embrionale. Mediante analisi in Real-Time PCR sono stati valutati i livelli di espressione dei geni marcatori del differenziamento osteogenico (i.e., ALP, RUNX2, DKK, OPG, e RANKL), del gene GALNT3 e FGF23, e di un primo gruppo di microRNA predetti *in silico* targettare l'mRNA di GALNT3 e/o descritti in grado di regolare l'espressione di geni coinvolti nel metabolismo osseo (i.e., miR-21, miR-23, miR-26a, miR-27a, miR-27b, miR-29b e miR-30b). Le suddette analisi sono state condotte sia nella linea cellulare primaria che nella linea cellulare isolata di CT-CS. Entrambe sono state indotte a differenziare in senso osteogenico e successivamente sono stati valutati i livelli di espressione dei geni e dei microRNA sopracitati a vari tempi di differenziamento (i.e., 4gg, 7gg, 14gg e 21gg).

**Risultati:** La linea cellulare primaria allestita dal campione bioptico collezionato è stata siglata come CT1 e successivamente sottoposta a crescita in condizioni di non adesione mediante apposito saggio. Dopo 14 giorni, è stato possibile osservare la formazione di colonie cellulari sferiche in sospensione. Queste, una volta isolate e poste in coltura in condi-

zioni di normale adesione, dopo 24h si sono separate dando origine alla linea cellulare siglata come CT1-CS. Le analisi di caratterizzazione della linea CT1-CS hanno mostrato non solo la presenza sia dei marcatori del fenotipo staminale mesenchimale che di quello embrionale, caratteristica propria delle cellule staminali patologiche, ma anche la capacità a differenziare sia in senso osteogenico che adipogenico. La valutazione dei livelli di espressione genica condotta su entrambe le linee cellulari indotte a differenziare in senso osteogenico ha messo in luce la presenza di un particolare profilo di espressione dei geni marcatori del differenziamento osteogenico nella linea cellulare CT1-CS rispetto alla linea primaria di origine. Le successive analisi di valutazione dei livelli di espressione di specifici microRNA e del gene GALNT3 hanno inoltre mostrato non solo che i livelli di espressione di quest'ultimo risultano aumentati nella linea CT1-CS rispetto alla linea primaria, ma anche che sembra essere presente un profilo di espressione dei microRNA analizzati specifico per la linea CT1-CS e diverso da quello identificato nella linea CT1. Nello specifico, i risultati ottenuti hanno mostrato un significativo aumento dei livelli di espressione di miR-21, miR-23, miR-27a, miR-27b, miR-29b e miR-30b, durante il processo di differenziamento osteogenico nella linea CT1-CS, raggiungendo un picco di espressione massimo a 14 e a 21 giorni di differenziamento, mentre è stato osservato un abbassamento dei livelli di espressione del miR-26a durante il processo differenziativo, in entrambe le linee cellulari.

**Conclusioni e prospettive future:** I primi dati ottenuti sull'isolamento e la caratterizzazione di una linea di CS da una lesione calcifica di CT mostrano per la prima volta la presenza di un profilo di espressione dei geni coinvolti nel differenziamento osteoblastico che caratterizza la linea allestita e caratterizzata CT1-CS, e che la differenzia dalla linea primaria isolata dalla lesione ectopica di CT. Inoltre, gli studi qui che sono stati condotti per la prima volta sui microRNA relativi alla progressione e alla formazione delle lesioni calcifiche caratterizzanti la CT, mostrano come anche per i microRNA possa esserci un profilo di espressione che caratterizza e differenzia la linea staminale patologica dalla linea primaria della lesione. Tali risultati preliminari sono alla base di uno studio più ampio, attualmente in corso, su un pannello di espressione di microRNA più ampio al fine di individuare nuovi target molecolari per lo sviluppo di terapie mirate alla prevenzione della formazione delle calcificazioni ectopiche periarticolari. Inoltre, è in corso lo studio del pathway di espressione e regolazione epigenetica di RANKL in entrambe le linee cellulari isolate, al fine di studiare il coinvolgimento di RANKL nella progressione della CT.

## References:

1. Boyce, A.M.; et al. *Frontiers in Endocrinology* 2020, 11. doi: 10.3389/fendo.2020.00293.
2. Farrow, E.G.; et al. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011, 25, 735–47. doi: 10.1016/j.berh.2011.10.020.

# FRAGILITÀ OSSEA, SARCOPENIA E CALCIFICAZIONI CARDIACHE IN UNA POPOLAZIONE ANZIANA: STUDIO PRELIMINARE

<sup>1,2</sup>A. Al Refaie, <sup>1</sup>L. Baldassini, <sup>1</sup>C. Mondillo, <sup>3</sup>P. Carrai, <sup>1</sup>C. Pondrelli, <sup>1</sup>S. Gonnelli, <sup>1</sup>C. Caffarelli

<sup>1</sup>U.O.C. Medicina Interna e della Complessità, Dipartimento di Scienze mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; <sup>2</sup>S.O.C Medicina Interna 1, Ospedale San Giuseppe, Empoli; <sup>3</sup>Medicina Interna, Ospedale San Giovanni di Dio, Firenze

La calcificazione delle valvole cardiache è di comune riscontro nella popolazione anziana, e rappresenta un fattore di incremento del rischio di eventi cardiovascolari e di mortalità. Negli anni, sebbene l'interesse per l'associazione tra metabolismo osseo e malattie cardiovascolari sia stato oggetto di un'attenzione crescente, non sono molti gli studi clinici che hanno valutato la correlazione tra calcificazioni valvolari ed osteoporosi. L'esistenza di una correlazione tra diminuita densità minerale ossea (BMD) e calcificazione valvolare, è nota comunque da tempo.

Scopo del nostro lavoro è stato quello di: 1) valutare la prevalenza di calcificazioni valvolari, osteoporosi e sarcopenia in una popolazione ambulatoriale dell'area senese. 2) valutare se esiste una correlazione tra Global Cardiac Calcium Score (GCCS) ed i valori di densità minerale ossea in una popolazione sana ambulatoriale dell'area senese. In 106 pazienti (età media 70.4±5.8 anni) abbiamo misurato la BMD a livello lombare (BMD-LS), femorale (collo femorale: BMD-FN, femore totale: BMD-FT) e della composizione corporea (DMD-WB) con metodica DXA. Inoltre abbiamo valutato la presenza di sarcopenia sulla base del Consensus EWGSOP[1]: la massa muscolare (Skeletal Mass Index-SMI) con metodica DXA, la forza muscolare con Handgrip e la performance fisica con Short Physical Performance Battery (SPPB). Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un esame Ecocardiografico transtoracico. In aggiunta è stato valutato il grado di calcificazione valvolare mediante il Global Cardiac Calcium Score GCCS [2]. Suddividendo la popolazione in studio in base al T-Score in osteoporosi, osteopenia e normalità, il grado di calcificazione valvolare valutato mediante GCCS è risultato significativamente più alto nei pazienti osteoporotici (ANOVA p<0.001). Inoltre è emersa una correlazione inversa tra i valori di BMD e GCCS che

raggiungeva la significatività statistica a livello del rachide lombare e delle sottoregioni femorali solo nella popolazione femminile (p<0.01). Suddividendo la popolazione in base alla presenza di fratture da fragilità emergeva come i soggetti fratturati avevano valori di GCCS significativamente più elevati rispetto ai non fratturati (p<0.05). Nei modelli di regressione multipla del nostro studio è stato dimostrato come BMD-LS e BMD-FT rappresentino variabili indipendenti come l'età, per la calcificazione valvolare. Infine, suddividendo la popolazione in studio in base alla presenza o meno di sarcopenia, è stato evidenziato un burden di calcificazione valvolare maggiore nei pazienti sarcopenici, senza però raggiungere una significatività statistica, visto anche il ridotto numero dei pazienti sarcopenici in studio. In conclusione, i nostri dati confermano la stretta relazione tra calcificazioni valvolari cardiache ed osteoporosi, suggerendo una migliore valutazione clinica e strumentale dei pazienti osteoporotici e/o portatori di calcificazioni valvolari. Infatti entrambe le condizioni, oltre ad essere associate tra loro, sono associate ad un'aumentata incidenza di morbilità e mortalità. Sono comunque necessari ulteriori studi per capire a fondo questa complessa relazione e avere maggior chiarezza sui meccanismi con cui le malattie metaboliche ossee come l'osteoporosi, influenzano la calcificazione valvolare cardiaca e quindi, presumibilmente, il rischio cardiovascolare.

## References:

- [1] Cruz-Jentoft A.J, Baht G, Bauer J et al. "Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age and Ageing, 2019; 48:16-31.
- [2] Lu ML1, Gupta S2, Romero-Corral A et al "Cardiac Calcifications on Echocardiography Are Associated with Mortality and Stroke." J Am Soc Echocardiogr. 2016 Dec;29(12):1171-1178

# GLA:D® COME TRATTAMENTO DELLA KINESIOFOBIA IN UNA PAZIENTE AFFETTA DA ARTROSI AL GINOCCHIO

G. Palmas<sup>1</sup>, D. Palmas<sup>2</sup>, L. Palmas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Unità di Riabilitazione del Ginocchio, Studio Palmas, Assemini (CA), Italia; <sup>2</sup> Servizio di Recupero e Rieducazione Funzionale, ASL Medio Campidano (MC), Italia

**INTRODUZIONE.** Il dolore cronico colpisce globalmente il 10-30% delle persone, con circa 250 milioni di individui affetti da artrosi al ginocchio. I sintomi dell'artrosi possono scatenare la kinesiofobia, una paura eccessiva del movimento che induce a evitare movimenti ritenuti dannosi e dolorosi per l'articolazione. Da ciò deriva un circolo vizioso in cui il paziente diventa meno attivo fisicamente, rafforzando la paura e la catastrofizzazione del dolore. Studi precedenti suggeriscono che l'educazione sulla paura del dolore e l'esercizio graduato possono attenuare la kinesiofobia. Tuttavia, finora non esistono studi che abbiano impiegato il trattamento riabilitativo per la gestione della paura del movimento nei pazienti con artrosi al ginocchio. Il trattamento *Good Life with Osteoarthritis from Denmark* (GLA:D®) è specifico per i sintomi dell'artrosi al ginocchio e ha dimostrato risultati promettenti sui sintomi e la qualità di vita dei pazienti. Pertanto, il nostro studio si propone di valutare se possa avere un effetto positivo anche sulla kinesiofobia legata al dolore articolare in questa categoria di pazienti. **MATERIALI E METODI.** Una paziente di 68 anni, affetta da artrosi al ginocchio e che ha riportato sintomi articolari, paura del movimento e ridotta attività fisica nell'ultimo anno, è stata inclusa nel programma di riabilitazione specifico per l'artrosi GLA:D®, sotto la supervisione di un fisioterapista certificato (GP). Ha partecipato a due sessioni di educazione sull'artrosi e dodici sessioni di terapia con esercizi, nel corso di un periodo di otto settimane. L'*outcome* primario è stato la kinesiofobia, valutata mediante il questionario *Tampa Scale of Kinesiophobia* nella sua versione italiana (TSK-I). Gli *outcome* secondari sono stati la qualità della vita, il dolore e la capacità di camminare velocemente su brevi distanze, valutati rispettivamente tramite la Scala Visuale Analogica (VAS), la sottoscala Qualità della Vita del questionario *Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score* nella versione italiana (KOOS-QoL) e il test *40-meter Fast-Paced Walk* (40-m FPWT). I risultati sono stati misurati alla *baseline*, a 3 e 12 mesi. **RISULTATI.** Alla *baseline*, il punteggio della TSK-I era 43, di cui 17 nella sottoscala del focus somatico e 26 in quella dell'evitamento delle attività. Al *follow-up* dei 3 mesi il punteggio complessivo è diminuito a 36, con 13 e 23 nelle sottoscale focus somatico ed evitamento delle attività, rispettivamente. A 12 mesi, il punteggio totale è ulteriormente sceso a 32, con 11 e 21 nelle due sottoscale. È stata superata la Differenza Minima Clinicamente Importante (MCID) di almeno 5,5 punti nella scala complessiva, così come sono stati superati i valori MCID 3,5 per il focus somatico e 1,5 per l'evitamento delle attività nelle due

sottoscale. Anche negli *outcome* secondari si sono raggiunti valori MCID sia a 3 mesi che a 12 mesi. **DISCUSSIONE.** L'analisi dei risultati conferma che il programma GLA:D® ha avuto un impatto positivo sugli *outcome* secondari, che sono stati ampiamente studiati negli ultimi anni: dolore, qualità della vita legata all'artrosi del ginocchio e velocità di deambulazione in tratti brevi. L'aspetto nuovo introdotto dallo studio è l'effetto positivo dimostrato sull'*outcome* primario, la kinesiofobia. Questo miglioramento è clinicamente significativo, e suggerisce che gli esercizi graduati abbiano influito positivamente sull'instabilità funzionale del ginocchio, potenziando il controllo senso-motorio e promuovendo una stabilità funzionale compensatoria. Si ipotizza che l'educazione fornita alla paziente abbia contribuito a correggere idee errate riguardo al movimento, riducendo così la paura associata e la catastrofizzazione del dolore. È da notare che la componente legata al focus somatico è rimasta predominante nella paura della paziente. **CONCLUSIONI.** La kinesiofobia ha mostrato miglioramenti significativi che si sono protratti nel lungo periodo. Identificarla nei pazienti con artrosi al ginocchio è di fondamentale importanza sin dalle prime settimane riabilitative, poiché la fobia e la catastrofizzazione del dolore possono aggravare i sintomi, oltre a contribuire al decondizionamento, alla riduzione della qualità della vita, alla vulnerabilità e alla depressione. Altrettanto importante è saperla gestire con terapie riabilitative ed educative adeguate, come il percorso riabilitativo GLA:D®. Possiamo affermare che quest'ultimo si è dimostrato indicato per il trattamento dei sintomi dell'artrosi e ha ottenuto risultati incoraggianti anche per la gestione della kinesiofobia in questi pazienti.

## Riferimenti Bibliografici

1. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov; 27(11).
2. Skou S.T., Roos E.M. Good Life with osteoArthritis in Denmark (GLA:D®): evidence-based education and supervised neuromuscular exercise delivered by certified physiotherapists nationwide. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 Feb; 18(1).
3. Somers T.J., Keefe F.J., Pells J.J., et al. Pain Catastrophizing and Pain-Related Fear in Osteoarthritis Patients: Relationships to Pain and Disability. *J Pain Symptom Manage*. 2009 May; 37(5).

# EFFICACIA DI UN PROTOCOLLO PATIENT-TAILORED DI RIABILITAZIONE INTENSIVA IN PAZIENTI CON MALATTIA DI CHARCOT-MARIE-TOOTH: REAL-PRACTICE RETROSPECTIVE STUDY

C. Curci<sup>1</sup>, D. Calafiore<sup>1</sup>, F. Fortunato<sup>2</sup>, I. Carantini<sup>1,3</sup>, F. Genovese<sup>3</sup>, G. Lucchini<sup>4</sup>, A. Merlo<sup>5</sup>, F. Ferraro<sup>1</sup>, A. Ammendolia<sup>6,7</sup>, A. de Sire<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup> Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Neuroscienze, ASST Carlo Poma, Mantova; <sup>2</sup> Neurologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro; <sup>3</sup> ACMT-Rete per la malattia di Charcot-Marie-Tooth, Roma; <sup>4</sup> Servizio di Biostatistica, ASST Carlo Poma, Mantova; <sup>5</sup> LAM-Motion Analysis Laboratory, Dipartimento Neuromotorio e Riabilitativo, Ospedale San Sebastiano, Reggio Emilia; <sup>6</sup> Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro; <sup>7</sup> Research Center on Musculoskeletal Health, MusculoSkeletalHealth@UMG, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro

**Testo Introduzione:** La malattia di Charcot-Marie-Tooth (CMT) una neuropatia genetica che colpisce il sistema nervoso periferico, caratterizzata da alterazioni di uno o più geni, alcuni dei quali non ancora noti, che svolgono un ruolo chiave nella neurogenesi (1). Il corredo sintomatologico della CMT è caratterizzato da progressiva debolezza muscolare e deficit senso-motori a gradiente disto-proximale, perdita dei riflessi tendinei profondi, dismorfismi muscolo-scheletrici e debolezza ossea, dolore misto, crampi e rapida affaticabilità muscolare, con conseguente impatto sullo svolgimento delle attività di vita quotidiana (2). Ad oggi, non esistono ancora farmaci efficaci o terapia chirurgica per la CMT ed il trattamento è limitato alla terapia riabilitativa nelle forme più lievi. In questo contesto, sono stati proposti molti approcci terapeutici riabilitativi, seppure i tempi e la cadenza dell'intervento riabilitativo non siano chiaramente definiti ed in letteratura mancano dati su follow-up a lungo termine (3). Pertanto, obiettivo del nostro studio retrospettivo di real-practice è stato di valutare l'efficacia di un protocollo di neuroriabilitazione intensiva in pazienti affetti da CMT.

**Metodi.** Sono stati analizzati dati di pazienti affetti da CMT che hanno partecipato a un programma di riabilitazione intensiva presso il Presidio Riabilitativo Multifunzionale "Don Primo Mazzolari" (Bozzolo, Italia). I criteri di inclusione erano: 1) diagnosi clinica o genetica di CMT; 2) età  $\geq 18$  anni; 3) punteggio Walking Handicap Scale (WHS)  $\geq 3$ ; 5) punteggio alla Charcot Marie Tooth Neuropathy Scale (CMTNS)  $\leq 20$  (CMT di grado lieve-moderato). I dati sono stati analizzati al baseline (T0), alla fine del trattamento (T1), e dopo 12 mesi (T2). Outcome primario era rappresentato dalla forza muscolare valutata in 6 muscoli su entrambi i lati per i muscoli prossimali dell'arto inferiore e per i muscoli distali dell'arto inferiore utilizzando il punteggio Medical Research Council (MRC) sum score (grado 0-60). Ogni paziente è stato sottoposto ad un programma di riabilitazione intensiva per 3 settimane, 5 giorni alla settimana, da 2 a 4 ore al giorno, composto da esercizi supervisionati, allenamento

aerobico, terapie fisiche strumentali, in particolare la elettrostimolazione dei muscoli interessati, ed educazione del paziente all'autotrattamento domiciliare.

**Risultati.** Sono stati inclusi 37 pazienti (14 maschi e 23 femmine) con età media di  $50,72 \pm 13,31$  anni). Ventotto pazienti (75,68%) erano affetti da CMT demielinizante, 8 (21,62%) assonale e 1 (2,70%) da forma mista. Il punteggio mediano di CMTNS era 12 (7). Tutti i pazienti hanno mostrato un miglioramento con un'ampia dimensione dell'effetto tra T0 e T1 all' MRC Lower Leg ( $r=0,68$ ), MRC Upper Leg ( $r=0,81$ ), NRS pain ( $r=-0,60$ ), fatigue ( $r=0,60$ ), crampi ( $r=0,61$ ), BBS ( $r=0,70$ ), Walk-12 ( $r=0,59$ ) e, 10MWT ( $r=0,61$ ). A T2, abbiamo assistito ad un peggioramento con moderato effect size all' MRC Lower Leg ( $r=0,49$ ) e BBS ( $r=0,46$ ) rispetto a T1.

**Conclusioni.** Dall'analisi dei nostri risultati si evince che il trattamento riabilitativo può essere considerato un intervento sicuro ed efficace nel miglioramento della forza muscolare degli arti inferiori, del dolore e della funzionalità deambulatoria in pazienti affetti da CMT da lieve a moderata.

## Bibliografia:

1. Morena J, Gupta A, Hoyle JC. Charcot-Marie-Tooth: From Molecules to Therapy. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 12;20(14):3419. doi: 10.3390/ijms20143419.
2. Pisciotta C, Saveri P, Pareyson D. Challenges in Treating Charcot-Marie-Tooth Disease and Related Neuropathies: Current Management and Future Perspectives. *Brain Sci.* 2021 Oct 29;11(11):1447. doi: 10.3390/brainsci11111447.
3. Corrado B, Ciardi G, Bargigli C. Rehabilitation Management of the Charcot-Marie-Tooth Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *Medicine (Baltimore).* 2016 Apr;95(17):e3278. doi: 10.1097/MD.0000000000003278.

# VALUTAZIONE DEL MICROBIOTA INTESTINALE E CORRELAZIONE CON IL FUNCTIONING IN PAZIENTI AFFETTI DA GONARTROSI: CROSS-SECTIONAL STUDY

R. Zito<sup>1</sup>, N. Marotta<sup>2,3</sup>, I. Bartalotta<sup>1</sup>, M. Sgro<sup>1</sup>, M. Massimo<sup>1</sup>, C. Averta<sup>1</sup>, G. C. Mannino<sup>4</sup>, F. Andreozzi<sup>4</sup>, A. Ammendolia<sup>1,3</sup>, A. de Sire<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro; <sup>2</sup> Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro; <sup>3</sup> Research Center on Musculoskeletal Health, MusculoSkeletalHealth@UMG, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro; <sup>4</sup> Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro

**Testo Introduzione.** La gonartrosi è una delle principali cause di disabilità in tutto il mondo e ha un impatto significativo sulla funzionalità e la qualità della vita correlata alla salute dei pazienti (1). Il microbiota intestinale è altamente coinvolto nella fisiopatologia dell'osteoartrosi attraverso l'attività del microbioma stesso e dei suoi prodotti metabolici. Infatti, il microbiota colonizza l'intero tratto gastro-intestinale e rappresenta un vero e proprio ecosistema, composto da più di  $10^{14}$  batteri e più di 1000 specie; recentemente, è stato ipotizzato, in ambito scientifico, come possibili modifiche nella sua composizione possano portare ad un costante stato di flogosi di basso grado con conseguente indebolimento e fragilità del sistema muscolo-scheletrico; inoltre si è posta l'attenzione sulla modulazione del microbiota intestinale, attraverso un adeguato esercizio terapeutico per ridurre lo stato infiammatorio cronico, e comprenderne il ruolo nella prevenzione e nel trattamento dell'artrosi (2). Pertanto, obiettivo primario di questo studio è stato valutare la composizione e l'attività metabolica del microbiota intestinale in una coorte di pazienti affetti da gonartrosi. Inoltre, abbiamo eseguito analisi di correlazione tra la composizione del microbiota intestinale e test funzionali per caratterizzare il nostro campione.

**Materiali e Metodi.** Nel nostro studio sono stati reclutati pazienti afferenti alle U.O.C. di Medicina Fisica e Riabilitativa e di U.O.C. di Medicina Interna dell'A.O.U. «Renato Dulbecco» di Catanzaro di età compresa tra 40 e 80 anni, con diagnosi radiologica di artrosi di ginocchio lieve-moderata (grado II o III secondo la classificazione di Kellgren e Lawrence). L'outcome primario prevede l'analisi del microbiota intestinale (con campionamento delle feci, estrazione del DNA e PCR e sequenziamento del microbiota). Outcome secondari sono stati: il profilo funzionale dello stesso tramite l'utilizzo del Protocollo KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes), gli esami ematochimici, la valutazione dei parametri infiammatori (PCR, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) e l'esecuzione delle principali scale riabilitative: Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis index (WOMAC), Visual Analogue Scale (VAS), Short Physical Performance Battery (SPPB), Timed Up and GO (TUG), Hand Grip Strength (HGS) Test, Berg Balance Scale (BBS).

**Risultati.** Questo studio preliminare ha incluso 17 pazienti (M/F: 5/12) di età  $72.09 \pm 8.20$  anni. In condizioni fisiologiche, la composizione del microbiota intestinale, presenta un rapporto tra Firmicutes e Bacteroidetes (F/B) normalmente conservato ( $v.n = 0.6$ ) [3]. In questi pazienti affetti da gonartrosi, oltre ad una alterazione delle principali scale fisiatriche sottoposte (BBS:  $40.727 \pm 11.22$ ; HGS Test:  $18.73 \pm 7.15$

; SPPB:  $7.1 \pm 3.13$ ; WOMAC:  $41.0 \pm 16.4$ ; VAS 6/10), abbiamo potuto evidenziare, un'alterazione della composizione del microbiota e in particolare un aumento del rapporto fisiologico, in favore del Phylum Firmicutes rispetto ai Bacteroidetes ( $v: 2.56 \pm 2.78$ ) con un incremento importante della famiglia Christensenellaceae che correla in maniera statisticamente significativa con i valori della scala WOMAC ( $r$  Pearson = 0.68;  $p < 0.05$ ). Inoltre, dall'analisi di regressione lineare eseguita si evidenzia una differenza statisticamente significativa tra il rapporto F/B e la forza muscolare ( $r$  Pearson: 0.702,  $p < 0.016$ ), tra i valori di TUG e BBS con il Body Mass Index (BMI) di tali pazienti ( $r$  Pearson 0.770;  $p < 0.006$ ;  $r$  Pearson -0.895;  $p < 0.001$  rispettivamente) e tra i valori del HGS in relazione all'età della popolazione esaminata ( $r$  Pearson -0.799;  $p < 0.003$ ).

**Conclusioni.** Alla luce di questi risultati, abbiamo riscontrato un'alterazione della composizione del microbiota con aumento del rapporto Firmicutes/Bacteroidetes con un incremento importante della famiglia Christensenellaceae. Pertanto, possiamo dedurre come una possibile correlazione tra disbiosi intestinale e artrosi sarebbe suggerita, seppure i dati di studi osservazionali di buon livello presenti in letteratura siano ancora scarsi. Pertanto, è necessario comprendere più specificatamente il ruolo del microbiota intestinale nella patogenesi dell'osteoartrosi e il meccanismo patogenetico dell'asse intestino-articolazione, oltre al ruolo potenziale dell'esercizio fisico combinato con dieta e probiotici. Nel prossimo futuro, sarà importante capire le future implicazioni cruciali sia nel trattamento dell'osteoartrosi sia nella prevenzione, attraverso la manipolazione dell'asse nutrizionale – microbiota intestinale – metaboliti batterici e soprattutto mediante l'esercizio terapeutico.

## Bibliografia:

1. Malfait AM. Osteoarthritis year in review 2015: biology. Osteoarthritis Cartilage. 2016 Jan;24(1):21-6. doi: 10.1016/j.joca.2015.09.010.
2. de Sire A, de Sire R, Petit V, Masi L, Cisari C, Gasbarrini A, Scalfaferrì F, Invernizzi M. Gut-Joint Axis: The Role of Physical Exercise on Gut Microbiota Modulation in Older People with Osteoarthritis. Nutrients. 2020 Feb 22;12(2):574. doi: 10.3390/nu12020574.
3. Mariat D, Firmesse O, Levenez F, Guimaraes V, Sokol H, Doré J, Corthier G, Furet JP. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. BMC Microbiol. 2009 Jun 9;9:123. doi: 10.1186/1471-2180-9-123.

# LE CARATTERISTICHE DELLA DEAMBULAZIONE E IL RISCHIO CADUTA DEI SOGGETTI CON RIDOTTA DENSITA' MINERALE OSSEA: UNA REVISIONE SISTEMATICA

A. Demeco, M. Cavajon, G. Filograna, C. Costantino

Università degli Studi Di Parma

## Introduzione

La fragilità ossea è tra le principali cause di perdita dell'indipendenza nelle persone in età avanzata, influenzando la qualità di vita e portando allo sviluppo di due condizioni cliniche quali l'osteopenia e, in forma più grave, l'osteoporosi. In questi pazienti, la valutazione del rischio caduta rappresenta un elemento fondamentale nell'inquadramento clinico. Infatti, circa un terzo della popolazione sopra i 65 anni riporta una caduta almeno una volta nella propria vita e la riduzione della massa ossea aumenta in modo esponenziale il rischio di frattura conseguente all'evento; ciò si associa ad una diminuzione delle attività della vita quotidiana per dolore, limitazione funzionale e timore di recidive, fino ad un aumento della mortalità.

La riduzione della velocità del cammino rappresenta uno dei principali fattori correlati con il rischio di caduta, insieme ad altri parametri, come la simmetria del cammino e le alterazioni dello schema del passo. Negli ultimi anni, si sono sviluppati diversi strumenti per l'analisi del cammino, che rappresenta un punto di partenza essenziale per l'inquadramento del paziente e la stesura di un trattamento riabilitativo personalizzato.

Quindi, lo scopo di questa revisione della letteratura è stato quello di collezionare le evidenze sullo stato dell'arte nell'applicazione di sistemi di analisi del movimento, in pazienti con una ridotta massa minerale ossea e, secondariamente, di valutare se sia possibile predire il rischio di caduta in tali pazienti rispetto alla popolazione generale.

## Materiali e Metodi

E' stata eseguita una revisione sistematica della letteratura, sulla base delle linee guida PRISMA-ScR.

Sono stati esaminati alcuni tra i principali database che raccolgono la letteratura medico-scientifica, quali PubMed, Web of Science e Scopus. La selezione degli articoli è stata condotta utilizzando una specifica stringa di ricerca: "[gait alteration] OR [gait analysis] AND [(osteoporosis) OR (osteopenia) OR (bone loss) OR (bone fragility) OR (bone mineral density)]" e considerando la letteratura in lingua inglese degli ultimi 10 anni. Inoltre, abbiamo valutato la qualità degli studi inclusi tramite il Critical Appraisal Skills Program (CASP).

## Risultati

Negli studi considerati, sono stati utilizzati diversi strumenti di misura: pedane di forza, sensori inerziali portatili, tapis roulant, schermi per realtà virtuale, sistemi optoelettronici, da soli o in combinazione tra loro. Gli strumenti si differenziano tra loro per facilità d'impiego, precisione della misura eseguita, quantità e qualità dei parametri registrati durante le misurazioni. I pazienti con osteoporosi conclamata (T score <

-2,5), rispetto ad una popolazione sana, presentano un'andatura media più lenta (1,12-1,20 m/s), asimmetria del tronco durante il cammino (Lissajous index= 30,7±18,6). I soggetti anziani con bassa densità minerale ossea, presentano una più lunga fase iniziale di doppio appoggio dell'arto non dominante. Considerando, invece, il sesso femminile nello specifico, le evidenze sono maggiori: si ha una minor rotazione del tronco (12,60±4,96°) e minore momento di forza nell'adduzione (0,88±0,12 Nm/Kg) ed estensione d'anca (0,30±0,12 Nm/kg), come sono minori le potenze prodotte dall'anca e dalla caviglia nella prima fase d'appoggio e nella fase di oscillazione, e conseguente minore propulsione e stabilità durante il cammino. Un'ulteriore analisi dei soggetti che hanno già subito cadute, con o senza riportate fratture osteoporotiche, ha evidenziato alterazioni dei parametri del passo quali un cammino più lento, con minor lunghezza della falcata, minor flessione di ginocchio durante la fase di oscillazione e minor forza generata alla caviglia, nonché un'area di oscillazione più ampia.

## Conclusioni

I risultati della review hanno mostrato come l'utilizzo dell'analisi del movimento possa essere utile per individuare variazioni dello schema, della simmetria, della velocità del passo e della postura in pazienti di età avanzata che abbiano una ridotta massa minerale ossea. In particolare, la velocità ridotta e le asimmetrie del passo e della postura del rachide sono fattori di rischio di caduta che non possono essere trascurati nel paziente con fragilità ossea.

In conclusione, nella presa in carico globale di questi pazienti è consigliato considerare anche i deficit della deambulazione e stadiare il rischio cadute, al fine di progettare un percorso riabilitativo personalizzato basato sulle necessità del paziente, per ridurre l'incidenza di fratture e conservare l'autonomia.

## Bibliografia

Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. WHO Scientific Group Technical Report. Kanis, J. 2007  
Differences in Gait Performance, Quadriceps Strength, and Physical Activity Between Fallers and Nonfallers in Women with Osteoporosis. Stief F, Schafer A, Vogt L, Kirchner M, Hubscher M, Thiel C, Banzer W, Meurer A; Journal of aging and physical activity, Jul 2016, Vol. 24, Issue 3, pages 430 - 434  
Three-dimensional analysis of gait in postmenopausal women with low bone mineral density. Eldeeb AM, Khodair AS. J Neuroeng Rehabil. 2014 Apr 11;11:55.



# IMPATTO DEL DOLORE SULLE ATTIVITÀ DI VITA QUOTIDIANA E DIFFERENZE DI GENERE IN SOGGETTI AFFETTI DA DISTROFIA MIOTONICA TIPO I

F. Romano, M. Centaro, A.L. Terrone, A. Silvestri, I.I. Di Natale, S. Liguori, M. Paoletta, A. Moretti, G. Iolascon

Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

La distrofia miotonica di tipo 1 (DM1), nota anche come malattia di Steinert, è la più comune forma di distrofia muscolare ad esordio nell'età adulta [1]. Il dolore è considerato un sintomo comune nelle persone affette da DM1 e una sua cronicizzazione può influire negativamente sulla qualità della vita e sulla partecipazione sociale con un significativo impatto sui sistemi sanitari [2]. Infine, è stato documentato che la percezione del dolore nei pazienti con dolore DM1 è influenzato dal sesso, con una maggiore sensibilità al dolore nel sesso femminile [3]. Lo scopo del nostro studio è stato quello di fornire una migliore caratterizzazione del dolore nei soggetti affetti da DM1 sia in termini di intensità che di impatto sulle attività di vita quotidiana (Activities of Daily Living, ADL) attraverso una valutazione multidimensionale, con particolare attenzione alle differenze tra i due sessi.

Nel nostro studio osservazionale trasversale abbiamo reclutato soggetti con diagnosi genetica di DM1 (fenotipo classico) afferenti presso l'U.O.C. di Medicina Fisica e Riabilitazione dell'Università della Campania "Luigi Vanvitelli". A tutti i soggetti è stato somministrato un protocollo di valutazione comprendente la raccolta di dati anamnestici e antropometrici (età, sesso, BMI, durata di malattia) e scale di valutazione per dolore (Brief Pain Inventory, BPI), disabilità (Functional Independence Measure, FIM), equilibrio e deambulazione (Tinetti Performance-Oriented Mobility Assessment, POMA) e fatigue (Fatigue Severity Scale, FSS). I pazienti reclutati sono stati divisi in 4 gruppi in base al sesso e all'intensità del dolore (BPI-Severity Index, BPI-SI < 4 o >4) e in 4 gruppi in base al sesso e all'impatto del dolore sulle ADL (BPI-Interference Index, BPI-II < 4 o > 4), per confrontare i punteggi di POMA, FSS e FIM tra i gruppi. Sono stati reclutati in totale 45 soggetti (23 maschi e 22 femmine). In base al BPI-SI, 9 soggetti non hanno riferito dolore (20%), 11 dolore di lieve intensità (24,44%) e 25 soggetti dolore moderato-severo (55,56%); in-

oltre, in base al BPI-II 9 soggetti non hanno riportato un'interferenza del dolore sulle ADL (20%), mentre 12 soggetti (26,66%) hanno riportato un'interferenza minima e 24 un'interferenza moderata-grave sulle ADL (53,34%). In base al BPI-SI, è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i gruppi con BPI-SI > 4 e quelli con BPI-SI < 4 in termini di fatigue, mentre per il BPI-II tutti i risultati hanno mostrato una differenza statisticamente significativa tra gruppi ( $p < 0,003$ ). Nei soggetti con BPI-SI > 4 è stata osservata una differenza statisticamente significativa tra i due sessi per la fatigue con risultati al FSS peggiori nei soggetti di sesso femminile ( $p < 0,002$ ). Nei soggetti con BPI-II > 4 è stata osservata invece una differenza statisticamente significativa per il FSS tra i due sessi (con risultati peggiori nel sesso femminile) ( $p < 0,002$ ) e per FSS e POMA, con un punteggio inferiore nei soggetti maschi con BPI-II <4 rispetto ai soggetti di sesso femminile con BPI-II > 4 ( $p < 0,002$ ). I nostri dati suggeriscono che la percezione del dolore nei soggetti con DM1 è correlata al sesso e determina un impatto significativamente maggiore sulla fatigue e sull'equilibrio e la deambulazione nei soggetti di sesso femminile rispetto ai soggetti di sesso maschile sebbene nessuna differenza significativa in termini di autonomia funzionale sia stata riscontrata tra i due sessi. Una valutazione multidimensionale e un adeguato trattamento del dolore dovrebbero essere effettuati di routine nella gestione globale delle persone affette da DM1.

1. Hahn, C. Myotonic disorders: A review article. *Iran. J. Neurol.* 2016, 5, 46–53
2. Harper, P.S. Myotonic dystrophy: Present management, future therapy. *Neuromuscul. Disord.* 2002
3. Solbakken, G. Pain in adult myotonic dystrophy type 1: Relation to function and gender. *BMC Neurol.* 2021 4.

## VALUTAZIONE DELL'INFLUENZA DEL DIABETE MELLITO DI TIPO 2 SULLA FRAGILITÀ OSSEA

P. Pisani<sup>1</sup>, F.A. Lombardi<sup>1</sup>, C. Stomaci<sup>2</sup>, G. Luceri<sup>2</sup>, M. Muratore<sup>3</sup>, M. Di Paola<sup>1</sup>, E. Casciaro<sup>1</sup>, F. Conversano<sup>1</sup>, S. Casciaro<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Lecce, Italia; <sup>2</sup>Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche e Ambientali, Università del Salento, Lecce, Italy; <sup>3</sup>Ospedale Vito Fazzi, ASL-LE, Lecce, Italia

**Introduzione.** Il diabete mellito (DM) è una malattia che esercita un notevole impatto socio-economico sui sistemi nazionali a causa dell'entità della sua diffusione e della gravità delle sue complicanze (aumentato rischio di frattura). In pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 (T1DM), massa e forza ossee sono ridotte, con un conseguente aumento del rischio di frattura fino a 5 volte. Nel diabete di tipo 2 (T2DM), il rischio di frattura è elevato, nonostante una massa ossea normale o addirittura aumentata. In tal caso ad essere compromessa è la qualità dell'osso, perché il legame tra l'eccesso di glucosio in circolo e le proteine delle fibre di collagene alterano lo stato dell'osso rendendolo più fragile e a maggior rischio di fratture. Lo scopo dello studio è stato quello di analizzare l'influenza del diabete mellito di tipo 2 sulla qualità ossea mediante il calcolo del parametro Fragility Score (FS), l'indicatore della fragilità ossea misurato tramite tecnologia REMS.

**Metodi.** Una coorte di 30 soggetti affetti da DM e una coorte di controlli sani, sono stati sottoposti a scansione REMS sul rachide lombare. La

differenza tra i valori di BMD misurati nelle due coorti, è stata valutata mediante t-test.

**Risultati.** Le medie e le deviazioni standard di età e BMI sono state calcolate su entrambe le coorti considerate: coorte DM:  $67.3 \pm 11.4$  anni e  $26.7 \pm 3.7$  kg/m<sup>2</sup>; e coorte controllo:  $67.7 \pm 11.5$  anni e  $26.6 \pm 3.7$  kg/m<sup>2</sup>. È stata calcolata inoltre la media dei valori di FS, ottenuti per entrambe le coorti, che è significativamente più alta nella coorte di pazienti affetti da DM (pari a  $49.5 \pm 15.5$ ) rispetto alla coorte controllo (pari a  $48.8 \pm 17.6$ ),  $p=0.03$ .

**Conclusioni.** I risultati mostrano, come atteso, un deterioramento della qualità ossea nella coorte di pazienti con DM rispetto alla coorte controllo. A tal proposito, il parametro FS risulta efficace nella valutazione della fragilità ossea anche in questa categoria di pazienti, confermando la tecnologia REMS come un valido strumento diagnostico per la gestione della salute ossea.

# L'ACCUMULO DI METALLI TOSSICI INFLUISCE SULLA QUALITÀ DI OSSO E MUSCOLO NELL'OSTEOPOROSI: UNO STUDIO PILOTA

C. Greggi<sup>1</sup>, B. Battistini<sup>2</sup>, V. V. Visconti<sup>2</sup>, M. Albanese<sup>3</sup>, A. Messina<sup>2</sup>, P. De Filippis<sup>2</sup>, B. Gasperini<sup>2</sup>, A. Falvino<sup>2</sup>, L. Palombi<sup>2,4</sup>, U. Tarantino<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Cliniche e Medicina Traslazionale, Università di Roma "Tor Vergata", Via Montpellier 1, 00133 Roma, Italia; <sup>2</sup> Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università di Roma "Tor Vergata", Via Montpellier 1, 00133 Roma, Italia; <sup>3</sup> Dipartimento di Statistica, Università di Roma "Tor Vergata", 00133 Roma, Italia; <sup>4</sup> Università "Nostra Signora del Buon Consiglio", Tirana, Albania; <sup>5</sup> Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Policlinico Tor Vergata, Viale Oxford 81, 00133 Roma, Italia

**Introduzione:** L'osteoporosi è una malattia metabolica del tessuto osseo, caratterizzata dalla diminuzione della densità minerale ossea (BMD) e da alterazioni microarchitetture che causano il deterioramento del tessuto osseo, con conseguente compromissione della resistenza ossea e aumento del rischio di fratture. Tale condizione risulta spesso accompagnata da una progressiva perdita di massa e funzionalità muscolare, a cui ci si riferisce con il termine sarcopenia. Infatti, l'osso appare intimamente connesso con il muscolo, non solo anatomicamente, ma anche dal punto di vista biomeccanico e biochimico, costituendo nel loro insieme la *bone-muscle unit*. Per prevenire e gestire l'insorgenza dell'osteoporosi, risulta fondamentale l'identificazione dei fattori di rischio legati alla perdita di BMD. Secondo numerosi studi, l'accumulo di metalli tossici derivanti dall'esposizione ambientale o professionale svolge un ruolo critico nella fisiopatologia di questa malattia; infatti, il bioaccumulo di metalli tossici sembra influenzare negativamente la massa ossea, poiché per alcuni di questi metalli l'osso rappresenta il bersaglio primario dell'accumulo,

Pertanto, lo scopo di questo studio è stato quello di indagare la correlazione tra la concentrazione di metalli tossici e la qualità del tessuto osseo e muscolare, in pazienti osteoporotici, osteopenici e in soggetti sani.

**Materiali e metodi:** Il tessuto osseo e muscolare di pazienti osteoporotici (OP), osteopenici (Ope) e di soggetti sani (CTR) è stato prelevato durante interventi di sostituzione protesica parziale o totale dell'anca per frattura da bassa o alta energia. Tali campioni tissutali sono stati processati per effettuare analisi di spettrometria di massa al plasma ad accoppiamento induttivo (ICP-MS) per la quantificazione dei seguenti metalli: Alluminio (Al), Cromo (Cr), Manganese (Mn), Cobalto (Cb), Nichel (Ni), Rame

(Cu), Zinco (Zn), Arsenico (As), Selenio (Se), Stronzio (Sr), Cadmio (Cd), Mercurio (Hg), Piombo (Pb). Inoltre, i campioni di tessuto muscolare sono stati ulteriormente processati per l'inclusione in paraffina, per il taglio di sezioni di tessuto sottoposte a colorazione Ematossilina/Eosina, per poter condurre un'analisi istomorfometrica del diametro delle fibre muscolari.

**Risultati:** I risultati hanno mostrato una differente quantificazione di alcuni metalli tossici sia nel tessuto osseo che nel tessuto muscolare dei tre gruppi di pazienti. Nello specifico, è stato riscontrato un maggiore bioaccumulo di Al, Cd e Pb nel tessuto osseo dei pazienti OP rispetto ai soggetti CTR, mentre sono stati osservati livelli più elevati di Co, Cd e Pb nel tessuto muscolare degli OP, rispetto ai soggetti CTR. Sono state inoltre effettuate delle analisi di correlazione tra la quantità dei metalli pesanti riscontrata e i parametri indicativi della BMD. In particolare, è stato osservato che la quantità di Al, Cd e Pb nel tessuto osseo era inversamente correlata ai valori di BMD, mentre il bioaccumulo di Co, Cd, Cr e Hg è risultato correlato alla diminuzione del diametro delle fibre muscolari.

**Conclusioni:** Questo studio mette ulteriormente in evidenza come l'accumulo di metalli tossici nel tessuto osseo e muscolare potrebbe essere un fattore di rischio per l'osteoporosi, ed inoltre, potrebbe esercitare un effetto anche sulla qualità del tessuto muscolare, essendo i due tessuti intimamente connessi tra loro. Pertanto, è importante implementare la ricerca sull'impatto dell'esposizione ai metalli sull'insorgenza dell'osteoporosi e della sarcopenia, al fine di sviluppare strategie di prevenzione adeguate a contrastare gli effetti dell'accumulo dei metalli tossici sulla qualità di ossa e muscoli.

# DENOSUMAB PRECOCE PER LA PREVENZIONE DELLE FRATTURE OSTEOPOROTICHE NELLE DONNE CON CANCRO AL SENO SOTTOPOSTE A INIBITORI DELL'AROMATASI: UNO STUDIO RETROSPETTIVO CASO-CONTROLLO

D. Scaturro, S. Tomasello, G. Letizia Mauro

Dipartimento Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo

Gli inibitori dell'aromatasi (AI) hanno un impatto dannoso sulla salute delle ossa nelle donne con carcinoma mammario (BC). È stato dimostrato che Denosumab riduce il rischio di fratture, ma il momento appropriato per iniziare la terapia deve ancora essere chiaramente definito. Scopo dello studio è valutare gli effetti del trattamento precoce con Denosumab ( $\leq 12$  mesi dopo l'inizio degli AI) rispetto a un trattamento ritardato nelle donne BC. È stato condotto uno studio retrospettivo caso-controllo in cui abbiamo incluso le cartelle cliniche di donne in post-menopausa con BC, trattate con terapia con AI; sono stati divisi in: gruppo di studio (iniziando Denosumab  $\leq 12$  mesi dopo gli AI) e gruppo di controllo ( $> 12$  mesi). Al basale (T0) e a 18 mesi (T1), abbiamo valutato il Tscore della colonna lombare (LS) e il T-score del collo femorale (FN). Inoltre, al T1 abbiamo valutato le fratture da fragilità incidenti. Sono stati inclusi 59 sopravvissuti al BC (età media:  $61,5 \pm 11,5$  anni): 28 con Early Denosumab e 31 con Late Denosumab. Al T1, il gruppo di studio non ha mostrato alcuna frattura incidente dell'anca o da fragilità vertebrale, mentre il gruppo Late Denosumab ha mostrato 2 fratture incidenti dell'anca (6,5%) e 4 (12,9%) fratture vertebrali da fragilità. Il Denosumab precoce ha mostrato un effetto positivo significativo sulle variazioni del T-score sia lombare ( $p= 0,044$ ) che femorale ( $p= 0,024$ ).

Nel loro insieme, i nostri risultati suggeriscono che un inizio precoce di Denosumab potrebbe essere preso in considerazione per la gestione dell'osteoporosi nelle donne BC sottoposte a AI.

1) Cancer Treatment-Induced Bone Loss (CTIBL): State of the Art and Proper Management in Breast Cancer Patients on Endocrine Therapy. Diana A, Carlino F, Giunta EF, Franzese E, Guerrera LP, Di Lauro V et al, *Orditura M. Curr Treat Options Oncol.* 2021 Apr 16;22(5):45. doi: 10.1007/s11864-021-00835-2

2) Therapeutic Options for the Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss. Gaudio A, Xourafa A, Rapisarda R, Castellino P. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2022;22(3):259-273. doi: 10.2174/1871530321666210809153152

3) A. Real-World Effectiveness of Denosumab and Bisphosphonates on Risk of Vertebral Fractures in Women with Breast Cancer Undergoing Treatment with Aromatase Inhibitors. Mazziotti G, Pedersini R, Vena W, Cosentini D, Carrone F, Pigni S et al, *Calcif Tissue Int.* 2022 Nov;111(5):466-474. doi: 10.1007/s00223-022-01011-w

# LE FRATTURE DI OLECRANO IN ETÀ PEDIATRICA IN PAZIENTI AFFETTI DA OSTEONEGENESI IMPERFECTA: RISULTATI DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO NELLA NOSTRA ESPERIENZA E CONFRONTO CON POPOLAZIONE GENERALE

R. Tambasco, A. Galeotti, D. Guido, G. Beltrami

SOC Ortopedia, Traumatologia, Ortopedia Oncologica Pediatrica AOU-IRCCS A. Meyer, Firenze

**Introduzione:** L'Osteogenesi Imperfetta (OI) comprende un gruppo di patologie genetiche caratterizzate da un'alterazione qualitativa e quantitativa del collagene di tipo 1 con conseguente fragilità ossea e aumentato rischio di frattura. I pazienti in età pediatrica affetti da tali patologie presentano numerose fratture in anamnesi che possono presentarsi anche con dei pattern atipici. Tra tutte le fratture possibili, quelle isolate dell'olecrano, nonostante siano relativamente rare nella popolazione pediatrica generale, vengono considerate in letteratura pressoché patognomoniche in caso di OI. Abbiamo dunque revisionato la casistica di fratture isolate scomposte di olecrano in popolazione affetta da OI che sono state trattate chirurgicamente presso il nostro ospedale, al fine di valutare i risultati del trattamento e confrontarli con quelli della popolazione generale.

**Materiali e metodi:** Da Maggio 2016 a Febbraio 2023, 29 pazienti sono stati trattati chirurgicamente per frattura isolata scomposta olecranica presso SOC Ortopedia, Traumatologia, Ortopedia Oncologica Pediatrica AOU-IRCCS A. Meyer di Firenze. Di questi 7 (4 M, 3 F), con età media 10.1 anni (5-13), erano affetti da OI di tipo 1. Tutti i pazienti affetti da OI sono stati sottoposti ad intervento di riduzione cruenta e sintesi con cerchiaggio metallico secondo tecnica di Weber e confezionamento di apparecchio brachiometcarpale in vetroresina bivalvato. A 30 giorni dall'intervento tale apparecchio è stato rimosso ed è stata effettuata una visita clinica e un controllo radiografico. A 60 e 90 giorni sono stati effettuati i successivi controlli. I risultati clinici e radiografici sono stati analizzati e confrontati con quelli della popolazione generale. Abbiamo inoltre analizzato lo Z-score che tali pazienti presentavano durante il periodo in cui è stata diagnosticata la frattura.

**Risultati:** Nel nostro studio retrospettivo abbiamo riscontrato un'elevata percentuale di OI (31,8%; 7 su 29) nelle fratture isolate scomposte di olecrano. Non sono stati riscontrati casi di frattura bilaterale olecranica. In tutti i casi la frattura è stata riscontrata a seguito di trauma minori: 5 casi a seguito di cadute accidentali, mentre i restanti 2 in seguito a traumatismi durante attività sportiva. Lo Z-score medio era di -2,5 DS (-2,0 - -2,7). 4 di questi pazienti presentavano già una diagnosi nota di OI di tipo 1 ed erano in trattamento farmacologico con neridronato, mentre gli altri 3 hanno ricevuto la neodiagnosi di OI di tipo 1 a seguito di tale episodio e dopo accertamenti laboratoristici. Questi ultimi hanno poi intrapreso il trattamento farmacologico con neridronato. I risultati clinici e radiografici, ad un follow up medio sono stati buoni. Non sono stati riscontrati casi di infezione o deiscenza della ferita chirurgica. Dopo una media di 7,8 mesi (3-9) tutti i pazienti sono stati sottoposti a rimozione dei mezzi di sintesi. Al controllo clinico a 30 gg successivo alla rimozione del cerchiaggio metallico non sono state riscontrate complicanze cliniche. Risultati analoghi sono stati riscontrati nel gruppo di pazienti nella popolazione generale.

**Conclusione:** Le fratture isolate scomposte di olecrano sono patologie rare in età pediatrica, ma sono molto comuni nella popolazione con OI. Queste si verificano soprattutto nella prima fase dell'adolescenza, in cui vi è un picco di crescita. Il trattamento con cerchiaggio metallico rappresenta il trattamento di scelta in questa tipologia di frattura in pazienti affetti da OI, dimostrando buoni risultati clinici, analoghi a quelli ottenuti nella popolazione generale.

## THE IMPACT SURVEY: EARLY FINDINGS FROM ITALY

L. Picaro, L. Panzeri<sup>1</sup>, O. Semler<sup>2</sup>, M. B. Bober<sup>3</sup>, C. Raggio<sup>4</sup>, L. Lande Wekre<sup>5</sup>, I. Westerheim<sup>6</sup>, T. Hart<sup>7</sup>,  
A. Rossi<sup>7</sup>, T. van Welzenis<sup>7</sup>, M. Rapoport<sup>8</sup>, S. Prince<sup>8</sup>, F. Rauch<sup>9</sup>

<sup>1</sup> Associazione Italiana Osteogenesi Imperfetta, Olgiate Molgora, Italy; <sup>2</sup> University of Cologne, Cologne, Germany; <sup>3</sup> Alfred I. duPont Hospital, Wilmington, USA; <sup>4</sup> Hospital for Special Surgery, New York, USA; <sup>5</sup> TRS National Resource Center for Rare Disorders, Sunnaas Rehabilitation Hospital, Bjørnemyr, Norway; <sup>6</sup> Osteogenesis Imperfeta Federation Europe, Heffen, Belgium; <sup>7</sup> Osteogenesis Imperfeta Foundation, Gaithersburg, USA; <sup>8</sup> Wickenstones Ltd, Abingdon, United Kingdom; <sup>9</sup> McGill University, Montreal, Canada.

**INTRODUZIONE:** L'osteogenesi imperfetta (OI) è una malattia rara, ereditaria, a carico del connettivo, associata a bassa massa ossea, fragilità ossea ed altre caratteristiche secondarie. Il survey IMPACT ha analizzato l'impatto clinico, umanistico ed economico della malattia sui pazienti e sulle loro famiglie, sulla base di esperienze riportate dagli stessi partecipanti, generando quella che è, al momento, la più vasta ed esauriente raccolta di dati. Di seguito vengono presentati i dati preliminari relativi all'Italia.

**METODI:** Il Survey IMPACT è stato sviluppato dalla Federazione Europea Osteogenesi Imperfetta (OIFE), dalla Fondazione Osteogenesi Imperfetta (OIF) e da un Comitato Internazionale di Esperti. Il Survey, dedicato a pazienti adulti affetti da OI, caregivers (affetti o meno da OI), pazienti adolescenti affetti da OI e loro familiari, è stato condotto tra Luglio e Settembre 2021 in otto lingue. Il reclutamento dei partecipanti è stato guidato da OIFE e OIF. Le risposte sono state tradotte in Inglese. Microsoft Excel è stato utilizzato per codificare, pulire, validare ed analizzare i dati. I dati relativi alla coorte Italiana sono presentati in questa sede in forma di statistica descrittiva.

**RISULTATI:** sono stati reclutati complessivamente 2278 soggetti. Tra i 150 reclutati in Italia, 76 erano adulti, 5 caregivers affetti da OI, 41 caregivers non affetti da OI, 3 adolescenti e 25 familiari di soggetti con OI. I soggetti adulti con OI avevano un'età media di 42 anni; l'età media dei caregivers era di 45 anni e quella degli adolescenti di 13 anni. Le femmine erano maggiormente rappresentate rispetto ai maschi in tutti i gruppi (62–68%). Tra i soggetti adulti affetti da OI ed i caregivers non affetti da OI un numero maggiore di soggetti maschi ha risposto nei confronti della coorte globale (popolazione Italiana vs popolazione Globale, 62% vs 70% dei rispondenti erano persone adulte di sesso femminile, 68% vs 83% soggetti di sesso femminile tra i caregivers). Un'elevata percentuale di responders era consapevole del tipo di OI da cui era affetta (90–100%) e della severità della malattia (95–100%). Una forma moderata di OI è stata riportata più frequentemente nei confronti di altri livelli di severità tra gli adulti, rappresentanti degli adolescenti e dei bambini affetti da OI (60/70/61% rispettivamente). Considerando tutti i gruppi di respon-

ders, OI veniva classificata come severa nel 10–42% dei casi e lieve nel 20–25% dei casi. Il 42% dei soggetti adulti concordava nel ritenere che gli operatori sanitari fossero in grado di comprendere la loro malattia e che più della metà dei casi possedessero sufficienti informazioni sulla malattia (54%), ma pensava che solo il 36% di essi comprendesse i loro bisogni e preoccupazioni. Solo il 27% di essi ritenevano di essere stati sostenuti nel passaggio da età pediatrica ad età adulta. Meno della metà dei caregivers non affetti da OI riteneva che gli operatori sanitari fossero consapevoli della malattia delle persone di cui si prendono cura (39%) o dei loro bisogni (46%) o che avessero ricevuto adeguata informazione sulla malattia (49%) o su come prendersi cura dei bambini affetti da OI (37%). La malattia ha avuto un impatto negativo sulle carriere dei pazienti nel 54% dei responders mentre nel 46% dei casi ha influenzato negativamente la possibilità di una vita indipendente o ha influito sul tempo libero dei soggetti adulti (53%). I soggetti adulti mostravano preoccupazione per la possibilità di vivere in modo indipendente nel futuro (63%) e per la perdita di mobilità (62%). Il 66% dei caregivers non affetti da OI prevedevano un impatto moderato o severo della malattia sulle attività lavorative. Nel 71% e nel 59% dei casi, rispettivamente, gli stessi prevedevano un impatto negativo di OI sulle aspirazioni di carriera e sul tempo libero. Nel 95% dei casi, infine, mostravano preoccupazione per il futuro dei bambini.

**CONCLUSIONI:** la grande maggioranza dei partecipanti Italiani erano consapevoli della severità della malattia e del tipo di OI, riportata più frequentemente come malattia di grado moderato. La relazione con il personale di cura può essere migliorata, a giudizio di tutti i gruppi esaminati, in termini di comprensione e sostegno ai problemi individuali. In Italia, OI sembra avere un impatto vasto in tutti i responders in termini di vita personale e lavorativa e tempo libero. E' stato registrato un elevato livello di preoccupazione in tutte le categorie partecipanti. Il survey IMPACT ha permesso di ottenere informazioni significative relative alla vita di tutte le persone che devono convivere con OI, a livello di vita privata e professionale ed in relazione a preoccupazioni e timori

## PREVALENZA DI FRATTURE MAGGIORI DA FRAGILITÀ (MOF) E GRAVITÀ DELLA SARCOIDOSI IN UN'AMPIA CASISTICA DI PAZIENTI AMBULATORIALI

<sup>1</sup>C. Mondillo, <sup>1</sup>A. Al Refaie, <sup>1</sup>A. Versienti, <sup>1</sup>G. Manasse, <sup>1</sup>C. Bosi, <sup>2</sup>P. Cameli, <sup>2</sup>E. Bargagli, <sup>1</sup>S. Gonnelli, <sup>1</sup>C. Caffarelli

<sup>1</sup>UOC Medicina Interna e della Complessità, Dipartimento di Scienze mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; <sup>2</sup>UOC Malattie Respiratorie e Trapianto Polmonare, Dipartimento di Scienze mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

L'osteoporosi è definita come una malattia sistemica dell'apparato scheletrico caratterizzata da ridotta massa ossea e deterioramento microarchitettone del tessuto osseo con conseguente aumento del rischio di frattura. L'osteoporosi può verificarsi anche per cause secondarie, come trattamenti che influiscono sulle ossa, disturbi clinici o abitudini di vita. Nell'ultimo decennio si è assistito ad una crescente consapevolezza del ruolo delle malattie polmonari croniche come causa di osteoporosi secondaria. Infatti diversi studi hanno stabilito che sia la BPCO che le malattie polmonari interstiziali svolgono un ruolo importante nell'eziopatogenesi dell'osteoporosi e delle conseguenti fratture da fragilità. La sarcoidosi è una malattia infiammatoria cronica sistemica caratterizzata dall'accumulo nelle sedi interessate di linfociti T helper CD4+ e macrofagi in stato di attivazione che portano alla formazione di granulomi epitelioidi non necrotizzanti. Può colpire ogni organo, anche se il polmone è interessato in oltre il 90% dei casi. L'infiammazione porta ad uno squilibrio tra formazione ossea e riassorbimento con conseguente aumento della perdita ossea e della riduzione della qualità ossea. Inoltre le malattie polmonari possono portare a debolezza muscolare e ridotta attività fisica a causa dell'affaticamento. Tuttavia i dati sulla perdita ossea e sul rischio di frattura nella sarcoidosi hanno risultati contrastanti. Pertanto la sarcoidosi è caratterizzata da uno stato infiammatorio cronico, da carenza vitaminica D e da utilizzo di corticosteroidi che contribuiscono ad una diminuzione della densità minerale ossea (BMD) con un conseguente incremento delle fratture maggiori da fragilità (MOF). Lo scopo di questo studio è stato di valutare la prevalenza delle fratture osteoporotiche maggiori (omero, vertebre, femore, polso) nei pazienti con sarcoidosi e valutarne i fattori di rischio in un'ampia casistica di pazienti affetti da sarcoidosi.

In 382 pazienti con sarcoidosi (età media  $55.8 \pm 11.6$  anni) abbiamo misurato la BMD a livello lombare (BMD-LS), femorale (collo femorale: BMD-FN, femore totale: BMD-FT) con metodica DXA. Abbiamo inoltre raccolto l'anamnesi in merito alla storia di fratture. Tali fratture sono state confermate mediante l'analisi delle immagini radiologiche da parte di due autori. Inoltre abbiamo eseguito le prove di funzionalità respiratoria comprensive della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) e valutato l'interessamento del parenchima polmonare attraverso la stadiazione radiologica mediante lo score di Scadding. Novanta pazienti (23,6%) con sarcoidosi hanno riportato una frattura maggiore da fragilità. I valori di BMD T-score erano ridotti nei soggetti con storia di MOF rispetto a quelli senza storia di MOF, ma la differenza era statisticamente significativa solo per la BMD-FN ( $p < 0.05$ ). Inoltre, i valori di BMD-TH sono risultati positivamente correlati con la DLCO (%) ( $p < 0.001$ ). La prevalenza di MOF è risultata maggiore nei soggetti con un maggiore coinvolgimento polmonare (Scadding score 2-4) rispetto a quelli con una compromissione del parenchima polmonare minore (Scadding score 0-1) (28,3% vs 19,2% rispettivamente,  $p < 0,05$ ). Inoltre, l'analisi di regressione multipla ha evidenziato come le MOF si associno positivamente al coinvolgimento del parenchima polmonare, mentre i valori di BMD-TH e la terapia in corso per il trattamento della sarcoidosi si associ negativamente alle MOF. Questo studio mostra che le MOF rappresentano una complicanza frequente ed importante nei pazienti con sarcoidosi moderata/grave. Pertanto, in questi pazienti la valutazione radiologica secondo i criteri di Scadding e la valutazione del DLCO potrebbero permettere di definire il rischio di MOF e di attuare adeguate strategie terapeutiche.

# MICROINDENTAZIONE OSTEOPROBE PER LA VALUTAZIONE PREOPERATORIA IN VIVO DELLA RESISTENZA OSSEA NELLA CHIRURGIA ORTOPEDICA

A. Ciardullo<sup>1</sup>, M. Marcucci<sup>2</sup>, F. Tonelli<sup>3,4</sup>, F. Giusti<sup>4,5</sup>, F. Marini<sup>3</sup>, M. L. Brandi<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>AOU Careggi – SOD Traumatologia e Ortopedia Generale CTO - Firenze, <sup>2</sup>Casa di Cura Villa Donatello, Sesto Fiorentino (FI), <sup>3</sup>Fondazione FIRMO Onlus (Fondazione Italiana per la Ricerca sulle Malattie dell'Osso, Firenze), <sup>4</sup>Donatello Bone Clinic, Casa di Cura Villa Donatello, Sesto Fiorentino (FI), <sup>5</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, Firenze

## Background e razionale

L'attuale gold standard per la valutazione della densità minerale ossea (BMD) mediante assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) non è particolarmente efficace nell'identificare la reale resistenza ossea ed il rischio individuale di frattura. Dal punto di vista osteo-metabolico, la resistenza ossea è la risultante di caratteristiche quantitative e qualitative del tessuto osseo. Alla DXA ed altre tecniche di imaging, quali REMS e HR-pQCT (high-resolution peripheral quantitative computed tomography), oggi si è aggiunta la disponibilità della microindentazione da impatto, che consente di valutare direttamente in vivo la resistenza meccanica dell'osso corticale, parametro che fino ad oggi è stato di difficile valutazione. L'OsteoProbe è un microindentatore ad impatto basato sulla tecnologia Reference Point Indentation che misura il "bone material strength index" (BMSi). La valutazione OsteoProbe è eseguita in anestesia locale ed utilizza una micropunta monouso che viene fatta penetrare più volte nel tessuto molle esterno, arrivando, attraverso il periostio e con una profondità di un solo millesimo di millimetro (1 micron), a toccare la matrice ossea corticale. Viene misurata la profondità con cui la punta incide l'osso corticale e viene calcolato un punteggio osseo (bone score), che restituisce un indice di resistenza dell'osso. Le analisi effettuate con OsteoProbe hanno evidenziato valori inferiori di bone score in pazienti con frattura di polso e di femore rispetto a soggetti non fratturati. In questa ottica, l'applicazione preoperatoria dell'analisi OsteoProbe può essere d'utilità al chirurgo ortopedico per decidere la procedura chirurgica di osteosintesi o protesizzazione più adatta al singolo paziente, sulla base della valutazione della sua resistenza ossea.

## Caso clinico

Il paziente, di sesso maschile, si è presentato alla nostra attenzione all'età di 66 anni con sospetta osteoartrosi. In fase valutativa preoperatoria è stata eseguita RX del bacino che ha evidenziato marcata coxartrosi destra per la quale è stato programmato intervento chirurgico di Protesi Totale Anca (PTA) destra. L'età del paziente e il Cortical Bone Ratio (CBR) hanno indicato durante il planning preoperatorio, l'impianto di protesi totale d'anca non cementata. La valutazione densitometria ossea ad ultrasuoni con tecnologia REMS, eseguita sulla colonna lombare (L1-L4)

e collo del femore sinistro, ha evidenziato osteopenia su entrambi i siti ossei (T-score -1,3 e -1,4 rispettivamente). La valutazione OsteoProbe è stata effettuata eseguendo 8 microindentazioni sulla tibia sinistra ed ha evidenziato una resistenza ossea, valutata in rapporto al carico, estremamente ridotta, con valore medio di bone score di 58,4 (valore di normalità per gli uomini 84,4 + 7). Il giorno successivo il paziente ha eseguito l'intervento di artroplastica sul femore destro, e, nella fase di preparazione del canale femorale, durante l'introduzione della raspa per l'impianto di stelo non cementato, si è verificata frattura incompleta spiroide composta della metafisi prossimale del femore con rima che interessava il terzo superiore della diafisi, la frattura ha reso necessario eseguire 3 cerchiaggi a livello metafisario che hanno permesso di introdurre lo stelo definitivo non cementato secondo planning preoperatorio. La complicanza ha determinato un ritardo nel recupero postoperatorio obbligando ad un periodo di circa 30 gg di carico parziale sul lato operato. A 30 gg il controllo radiografico ha mostrato consolidazione completa della frattura e con completa ripresa della funzione.

## Conclusioni

Il presente caso clinico ha mostrato le potenzialità predittive del rischio di frattura individuale mediante la valutazione della resistenza ossea con la microindentazione OsteoProbe. L'ottenimento di un valore di bone score notevolmente ridotto, indice di una ridotta resistenza dell'osso corticale, che radiograficamente però appariva regolare e non mostrava segni di debolezza, si è associato all'occorrenza di frattura intraoperatoria in corso di PTA. L'utilizzo routinario della valutazione OsteoProbe in fase preoperatoria potrebbe quindi sulla base del suo specifico valore di bone score rappresentare un elemento ulteriore da considerare durante il planning preoperatorio per la scelta del tipo di impianto (cementato vs non cementato) nella chirurgia protesica d'anca, permettendo di ridurre l'evenienza di complicanze intraoperatorie, in particolare le fratture. Valutazioni su un più ampio numero di pazienti sono necessarie per confermare il dato evidenziato dal presente caso clinico.



# UN SISTEMA DI CHIODO ENDOMIDOLLARE A DOPPIA VITA TELESCOPICA È EFFICACE NEL RIDURRE IL CUT-OUT NELLE FRATTURE DI FEMORE PROSSIMALE

F. Leggieri, P. Franco, G. Secci, C. Carulli, R. Civinini, M. Innocenti  
Università di Firenze

**Introduzione:** Le fratture di femore prossimale nell'anziano hanno un impatto socio-economico significativo a causa della loro frequenza, disabilità e mortalità. La prevalenza delle fratture di anca che coinvolgono la regione trocanterica varia dal 39% al 48%. La sintesi interna è il gold standard del trattamento che ha l'obiettivo di facilitare la mobilizzazione precoce e tentare di ripristinare il precedente livello di funzionalità del paziente. Recentemente, è stato progettato un nuovo chiodo endomidollare femorale a doppia vite telescopica che consente alle viti lag di accorciarsi quando vengono compresse attraverso un sistema di scorrimento. Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare se questo sistema è associato a un tasso ridotto di fallimento e di complicanze nei pazienti trattati per fratture femorali prossimali con sintesi con chiodo endomidollare intramidollare.

**Materiali e metodi:** Sono stati arruolati 567 pazienti con fratture intertrocanteriche AO-OTA 31-A in un unico centro tra Gennaio 2017 e Giugno 2020. I criteri di inclusione sono stati pazienti >65 anni di età con frattura pertrocanterica di femore trattata con riduzione e sintesi con chiodo endomidollare di lunghezza 180mm. Sono stati esclusi i casi con fratture esposte, fratture bilaterali, fratture patologiche, fratture con precedenti interventi chirurgici all'anca o al femore omolaterale, i pazienti incapaci di camminare prima della frattura e i pazienti con controindicazioni mediche, la presenza di malattie mediche o di disturbi cognitivi che precludessero la partecipazione agli esami di follow-up e i pazienti con che hanno espresso il rifiuto a partecipare. Gli esiti clinici e radiografici sono riportati con un follow-up minimo di 12 mesi. La valutazione funzionale dei pazienti è stata eseguita attraverso lo strumento Functional Independence Measure (FIM™) e il New Mobility Score (NMS) di Parker. Il follow-up radiologico comprendeva il grado di

riduzione secondo i criteri di Baumgartner, l'indice Tip-to-apex distance (TAD index), l'accorciamento delle viti telescopiche e la loro protrusione laterale.

**Risultati:** Dei 567 pazienti arruolati, 6 sono morti in ospedale e 138 sono deceduti o sono stati persi durante il follow-up. E' stato incluso un gruppo finale di 423 pazienti con un follow-up minimo di 12 mesi (media 18,2 mesi; range 12-26 mesi). L'età media era di  $83,9 \pm 12,88$  anni (range 65-95); 72 erano maschi (17,02%) e 351 (82,97%) erano femmine; il lato affetto era il destro in 218 pazienti (51,53%) e il sinistro in 205 pazienti (48,46%); l'indice di massa corporea (BMI) medio era di  $23,2 \pm 3,96$  (range 18-31). La media preoperatoria di FIM™ e NMS era rispettivamente di 4,3 (range 1-9) e 98,7 (range 22-126). Al follow-up a 12 mesi, la FIM™ e la NMS medie erano rispettivamente 95,3 (range 22-126) e 3,7 (range 1-9). L'accorciamento medio delle viti era di 4,3 mm (range 1-8) e la protrusione laterale media era di 1,7 mm (range 0-3). Sono stati registrati 3 casi (0,70%) di mancata consolidazione che hanno richiesto un nuovo intervento. In 1 caso (0,24%) è stata riscontrata la rottura della vite. Al nostro follow-up non è stato riportato alcun caso di cut-out.

**Conclusioni:** In conclusione, i risultati presentati in questa relazione confermano che il meccanismo telescopico è efficace e sicuro. Un leggero scorrimento delle viti è in grado di ridurre la sollecitazione della testa femorale e non sono stati registrati cut-out anche in presenza di una qualità meno soddisfacente della riduzione e del posizionamento delle viti. Inoltre, il meccanismo di bloccaggio della vite è efficace nel limitare la protrusione laterale dalla corticale femorale laterale.

# EVIDENZE DI BASSA MINERALIZZAZIONE OSSEA NELLA FENILCHETONURIA E POSSIBILI CORRELAZIONI CON ACIDOSI METABOLICA NON DIAGNOSTICATA

V. Rovelli, V. Ercoli, J. Zuvadelli, S. Paci, A. Re Dionigi, G. Banderali

Dipartimento di Pediatria, Ospedale San Paolo, Università degli Studi, Milano, Italia Ospedale San Paolo

La Fenilchetonuria (PKU) è una malattia metabolica congenita, che rientra nelle malattie del metabolismo proteico, caratterizzata da una mancata capacità di metabolizzare l'aminoacido Fenilalanina (Phe) in Tirosina (Tyr) a causa del deficit dell'enzima epatico fenilalanina idrossilasi (PAH).

Lo screening neonatale permette di diagnosticare la PKU a partire dai primi giorni di vita del neonato, così che i danni da accumulo di Phe non si verifichino, grazie all'intervento tempestivo con una dieta a basso e controllato apporto di Phe. La dieta a basso e controllato apporto di Phe è resa possibile grazie agli alimenti aproteici e le miscele aminoacidiche specifiche (composte da aminoacidi sintetici ad eccezione di Phe).

Nonostante il successo nella prevenzione dei danni neurologici, vi è una crescente evidenza di risultati a lungo termine non ottimali in alcuni soggetti affetti da PKU adulti, tra cui fragilità scheletrica, stress ossidativo, obesità e un potenziale rischio di compromissione della funzionalità renale [1] che è stato recentemente descritto nei pazienti con PKU, affrontando la diversa composizione alimentare come critica in questo. In particolare, il potenziale carico acido renale (PRAL) degli alimenti potrebbe essere causa o fattore che influenza negativamente alcuni di questi aspetti [2].

Sono stati raccolti i dati relativi agli indici di equilibrio acido base, funzionalità renale e ossea, mineralizzazione ossea (BMD, valutata con densitometria ossea lombare) di 20 pazienti adulti affetti da PKU in follow-up (età 18-45 anni, 60% maschi). Le abitudini alimentari, tra cui i dati relativi al PRAL dei sostituti alimentari e miscele aminoacidiche, sono state esaminate utilizzando diario alimentare di 3 giorni.

Il 60% dei pazienti mostra dati compatibili con acidosi metabolica (pH medio  $7,31 \pm 0,04$ ;  $\text{HCO}_3$  medio  $22,4 \pm 1,43$ ); dall'analisi statistica emerge inoltre che i valori di pH correlano positivamente allo Z-score della BMD (con una relazione diretta statisticamente significativa, valore p-value = 0,022, come raffigurato nella figura 1) nonostante il valore medio della popolazione in studio è considerato nell'intervallo di normale salute ossea (media Z-score: 1,29).

Una bassa densità minerale ossea per l'età cronologica (punteggio Z-score < 2,0) è stata riscontrata in 4 pazienti (20%), nonostante integrazioni orali in vitamina D e calcio in corso ed assenza di alterati valori a livello ematico. La funzionalità renale, epatica e valori di fosfatasi alcalina risultano in range e non correlano con Z-score o pH.

Tutte le miscele analizzate (n=10) risultano a PRAL positivo (media  $25,97 \pm 12,61$ ), indicando un moderato eccesso di acidità. Il PRAL degli alimenti aproteici risulta invece negativo (media  $-5,22 \pm 18,16$ ), quindi alcalino. Dalla scomposizione dei diari alimentari emerge che il fabbisogno di calcio, fosforo e vitamina D vengono soddisfatti (confrontati ai Livelli di assunzione di riferimento per la popolazione Italiana [3]); tuttavia gli intake di magnesio e potassio risultano significativamente (p-value= 0,004) inferiori al raccomandato (rispettivamente  $2273,9 \text{ mg/die} \pm 691,6$  vs 3900 e  $208,9 \text{ mg/die} \pm 91,7$  vs 240).

In conclusione, i pazienti affetti da PKU sembrano essere a rischio di acidosi metabolica; questa condizione potrebbe essere la causa della bassa mineralizzazione ossea riscontrata in questa patologia.

Le miscele aminoacidiche, per la loro composizione acida, possono potenzialmente contribuire a questo processo. Anche le assunzioni di potassio e magnesio riscontrate inferiori a quanto raccomandato potrebbero essere rilevanti per quanto riguarda la mineralizzazione ossea e in generale il quadro clinico rilevato.

## Bibliografia:

[1] van Wegberg, A M J et al. "The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment.", doi:10.1186/s13023-017-0685-2;

[2] Stroup, Bridget M et al. "Amino Acid Medical Foods Provide a High Dietary Acid Load and Increase Urinary Excretion of Renal Net Acid, Calcium, and Magnesium Compared with Glycomacropeptide Medical Foods in Phenylketonuria." doi:10.1155/2017/1909101

[3] <https://sinu.it/tabelle-larn-2014/>

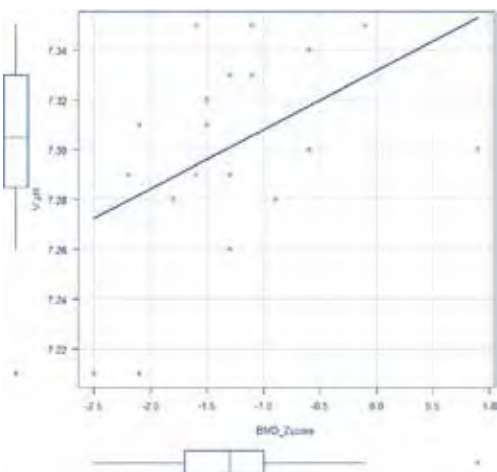


Figura 1: rappresentazione grafica della correlazione positiva tra valori di Z-score e valori pH (emogas venosa).

# CASE REPORT: GIOVANE DONNA DI 18 ANNI CON UN RARO NET GASTROINTESTINALE DELL'APPENDICE E DIAGNOSI DI MEN4

F. M. Bolamperti<sup>1</sup>, F. Giusti<sup>3</sup>, F. Marini<sup>2</sup>, A. Giustina<sup>1</sup>, M. L. Brandi<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; <sup>2</sup>Fondazione FIRMO, Firenze; <sup>3</sup>The Bone Clinic, Villa Donatello, Firenze

## INTRODUZIONE

Le neoplasie endocrine multiple (MEN) sono un insieme di sindromi ereditarie contraddistinte dallo sviluppo di tumori a carico di molteplici organi endocrini e talvolta non endocrini. La MEN1 è causata dalla mutazione loss of function del gene MEN1 (cromosoma 11q13.1), codificante per la proteina “menin”, a trasmissione autosomica dominante ad elevata penetranza. Questa sindrome è caratterizzata da una variabile associazione tra iperparatiroidismo primario, adenomi ipofisari e NET (tumori neuroendocrini) a localizzazione gastro-entero-pancreatica. Un numero compreso tra il 5% e il 25% dei casi di MEN1 si ritiene essere fenocopie, non presentando mutazioni a carico del locus genico interessato. Si stima che circa il 3% di queste ultime abbia una mutazione loss of function del gene onco-soppressore CDKN1B (cromosoma 12p13.1), codificante per p27Kip1, una proteina implicata nella regolazione del ciclo cellulare, costituendo un quadro clinico di recente identificazione denominato MEN4. In questi pazienti la presentazione clinica può essere la medesima riscontrata in MEN1, sebbene ad un'età più tardiva, generalmente tra la IV e la VI decade di vita. I dati riguardanti comportamento clinico, penetranza e manifestazioni associate sono tuttora incompleti.

## PRESENTAZIONE CLINICA

Riportiamo il caso di una giovane donna con diagnosi di un raro NET G1 dell'appendice all'età di 18 anni in seguito ad appendicectomia d'urgenza. L'analisi genetica ha rilevato la mutazione germinale missenso in eterozigosi c.397CA a carico del codone 133 dell'esone 1 del gene CDKN1B. Questa mutazione è stata descritta in precedenza in tre casi di iperparatiroidismo primario, in associazione ad altre neoplasie, quali carcinoma papillare tiroideo, leiomioma uterino e meningioma di II grado. Attualmente viene annoverata tra le mutazioni associate a MEN4. Lo screening per escludere adenomi ipofisari e malattie delle ghiandole paratiroidi è risultato negativo. Tutta la famiglia della probanda è stata sottoposta ad analisi genetica: una sorella di 28 anni, il padre di 62 anni e lo zio paterno di 55 anni sono risultati portatori della medesima mutazione in eterozigosi (c.397CA, codone 133, esone 1, cromosoma 12p13.1). Nessuna manifestazione di malattia è emersa dalle indagini di screening nei familiari portatori. Pertanto, con l'intento di identificare le motivazioni di tale bassa penetranza, l'analisi “whole genome sequencing” (WGS) è in corso sul DNA di tutti i probandi.

## CONCLUSIONI

Questo è il caso di MEN4 genetica con presentazione clinica di NET ben differenziato del tratto gastro-entero-pancreatico più giovane mai descritto in letteratura ed il primo con interessamento dell'appendice. Nonostante l'assenza di malattia all'interno della famiglia della probanda, si rende necessario in tutti i portatori della mutazione un prosieguo dei programmi di screening. Le analisi in corso sul genoma di tutti i probandi potrebbero essere in grado di fornire ulteriori informazioni, utili in questo setting di pazienti. L'evidenza di tumori a sviluppo giovanile, come il

caso descritto, la tardività di presentazione clinica e la mancanza di dati riguardanti la penetranza di malattia sono un fattore degno di nota nei soggetti con mutazione germinale di CDKN1B/MEN4. In questi individui è necessario avviare esami di screening biochimici e di imaging fin dalla giovane età, con le stesse modalità previste per i pazienti affetti da MEN1, come evidenziato in precedenza da alcuni autori.

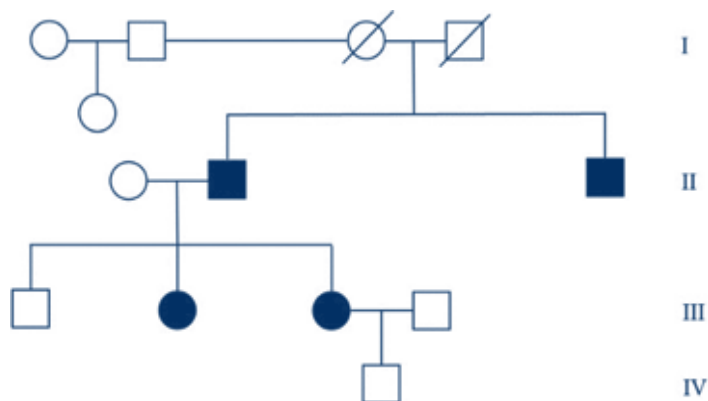


Tabella 1: L'albero genealogico illustra i portatori della mutazione c.397CA sul codone 133 a carico dell'esone 1 di CDKN1B all'interno della famiglia di probandi.

## Bibliografia:

1. Thakker, R. V. et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* vol. 97 2990–3011 Preprint at <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1230> (2012).
2. Thakker, R. V. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Molecular and Cellular Endocrinology* vol. 386 2–15 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.08.002> (2014).
3. Lavezzi, E. et al. Case Report: New CDKN1B Mutation in Multiple Endocrine Neoplasia Type 4 and Brief Literature Review on Clinical Management. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13, Preprint at <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.773143> (2022).

# ANALISI DELL'ESPRESSIONE DI NEUROPEPTIDI E DI NOX4: NUOVE IMPLICAZIONI PER IL METABOLISMO OSSEO E IL DOLORE DELLE PATOLOGIE OSTEO-ARTICOLARI

R. Bonanni<sup>1</sup>, I. Cariatì<sup>2</sup>, S. G. Grillo<sup>3</sup>, L. Tranquillo<sup>3</sup>, R. Iundusi<sup>3</sup>, E. Gasbarra<sup>3</sup>, V. Tancredi<sup>2,4</sup>, U. Tarantino<sup>3,4,5</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli studi di Roma "Tor Vergata"; <sup>3</sup>Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Fondazione "Policlinico Tor Vergata"; <sup>4</sup>Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"; Centro di Biomedicina Spaziale, Università degli studi di Roma "Tor Vergata"; <sup>5</sup>Dipartimento di Scienze Cliniche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

La sintomatologia algica dei pazienti con osteoartrosi o osteoporosi è di difficile inquadramento e gestione, a causa del coinvolgimento di meccanismi infiammatori, neuropatici e misti. Tra i mediatori che partecipano alla sensibilizzazione al dolore, il Fattore di Crescita Nervoso (NGF) gioca un ruolo cruciale in quanto responsabile della crescita nervosa. Inoltre, alcuni neuropeptidi, quali il Peptide Correlato al Gene della Calcitonina (CGRP), la Sostanza P (SP) e Peptide Intestinale Vasoattivo (VIP), sono coinvolti nello sviluppo e nella sensibilizzazione al dolore delle patologie osteo-articolari [1]. Anche NOX4, principale fonte di Specie Reattive dell'Ossigeno (ROS) nel sistema nervoso somatosensoriale, contribuisce alla patogenesi dell'osteoporosi e dell'osteartrosi, sebbene il suo ruolo nel dolore persistente associato a tali patologie non sia stato ancora investigato [2,3]. Pochi studi hanno indagato la relazione tra la distribuzione di NGF, neuropeptidi e l'espressione di marcatori di mineralizzazione ossea e come questa possa risultare alterata in presenza di patologie osteo-articolari. Pertanto, lo scopo di questo lavoro è stato quello di identificare una correlazione tra l'espressione di NGF, la distribuzione dei neuropeptidi coinvolti nel dolore, l'espressione di NOX4 e i livelli di dolore autoriferiti, nonché valutare gli effetti del trattamento con un cocktail di neuropeptidi sulla mineralizzazione ossea. Sono stati arruolati 20 pazienti sottoposti ad artroplastica dell'anca per osteoartrosi (OA) o per frattura da fragilità (OP) e prelevate biopsie ossee per analisi istologiche e di western blotting. Sono state allestite colture primarie di osteoblasti umani trattate con differenti concentrazioni di un cocktail di neuropeptidi per eseguire analisi qualitative e quantitative. La valutazione clinica e strumentale ha mostrato differenze significative per i valori di T-Score e il punteggio VAS tra i due gruppi. Il tessuto osseo dei pazienti OA ha

mostrato migliori parametri morfometrici e una maggiore espressione di NGF, neuropeptidi e di NOX4 rispetto al gruppo OP. Inoltre, un aumento della capacità mineralizzante ed una maggiore espressione di PTX3 sono stati rilevati negli osteoblasti dei pazienti OA dopo trattamento con il cocktail di neuropeptidi. Complessivamente, NGF, NOX4 e i neuropeptidi sembrerebbero svolgere un ruolo chiave nel dolore da osteoartrosi. Inoltre, l'efficacia mineralizzante dei neuropeptidi sembra ridursi significativamente nei pazienti OP, suggerendo un ruolo di tali sostanze nella patogenesi delle patologie osteo-articolari. In conclusione, NOX4 potrebbe rappresentare un potenziale target per la gestione del dolore da osteoartrosi. La differente risposta degli osteoblasti al trattamento con il cocktail di neuropeptidi potrebbe aprire la strada a nuove strategie di trattamento delle patologie osteo-articolari.

1. Bonanni R, Cariatì I, Tancredi V, Iundusi R, Gasbarra E, Tarantino U. Chronic Pain in Musculoskeletal Diseases: Do You Know Your Enemy? *J Clin Med.* 2022 May 6;11(9):2609. doi: 10.3390/jcm11092609. PMID: 35566735; PMCID: PMC9101840
2. Renaudin F, Oudina K, Gerbaix M, McGilligan Subilia M, Paccaud J, Jaquet V, Krause KH, Ferrari S, Laumonier T, Hannouche D. NADPH oxidase 4 deficiency attenuates experimental osteoarthritis in mice. *RMD Open.* 2023 Feb;9(1):e002856. doi: 10.1136/rmdopen-2022-002856. PMID: 36810185; PMCID: PMC9945017.
3. Harrison C. Bone disorders: targeting NOX4 knocks down osteoporosis. *Nat Rev Drug Discov.* 2013 Dec;12(12):904. doi: 10.1038/nrd4182. PMID: 24287775.

# EFFETTI DELLA VITAMINA D SU MOVIMENTO DENTALE ORTODONTICO, RIASSORBIMENTO RADICOLARE ESTERNO E RANKL/RANK/OPG PATHWAY: A SYSTEMATIC REVIEW

M. Ferrillo<sup>1</sup>, F. Agostini<sup>2</sup>, D. Calafiore<sup>3</sup>, L. Lippi<sup>4,5</sup>, M. Migliario<sup>6</sup>, A. Giudice<sup>1</sup>, M. Invernizzi<sup>4,5</sup>, A. de Sire<sup>7,8</sup>

<sup>1</sup> Odontoiatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro; <sup>2</sup> Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma; <sup>3</sup> Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Neuroscienze, ASST Carlo Poma, Mantova; <sup>4</sup> Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara; <sup>5</sup> Dipartimento Attività Integrate Ricerca e Innovazione (DAIRI), Azienda Ospedaliera Nazionale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; <sup>6</sup> Odontoiatria, Dipartimento di Medicina Traslationale, Università del Piemonte Orientale, Novara; <sup>7</sup> Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro; <sup>8</sup> Research Center on Musculoskeletal Health, MusculoSkeletalHealth@UMG, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro

**Introduzione.** Il movimento ortodontico dei denti comporta l'applicazione di forze meccaniche che inducono rimodellamento osseo, con riassorbimento osseo nei siti di pressione e apposizione ossea nei siti di tensione (1). Diversi fattori e mediatori dell'infiammazione sono coinvolti in questo processo ed è stato dimostrato che la vitamina D3 attraverso il recettore della vitamina D (VDR, vitamin D receptor) può influenzare il pathway Receptor Activator of the Nuclear Factor B (RANK), RANK ligand (RANKL) e l'osteoprotegerina (OPG), ovvero RANK/RANKL/OPG (2). Küchler et al. (3) hanno dimostrato che concentrazioni fisiologiche diverse di vitamina D e diversi polimorfismi a singolo nucleotide nel gene VDR potrebbero regolare l'espressione genica dei fibroblasti del legamento parodontale, determinando una sovraespressione di RANKL e quindi un rapporto RANKL/OPG aumentato, confermando che la vitamina D potrebbe avere un impatto sull'equilibrio tra apposizione e riassorbimento osseo, considerato cruciale per il movimento dentale ortodontico. La presente revisione sistematica della letteratura si è posta l'obiettivo di valutare la correlazione tra i livelli di vitamina D, la velocità del movimento dentale, il riassorbimento radicolare apicale esterno (EARR, External Apical Root Resorption) e il rimodellamento osseo.

**Materiali e metodi:** In questa systematic review, è stata effettuata una ricerca attraverso i database PubMed, Scopus e Web of Science per identificare studi, pubblicati entro il 14 Marzo 2023, che indagassero la correlazione tra il movimento ortodontico e la vitamina D, sia negli animali che nell'uomo, secondo il seguente modello PICO: (P) Participant: soggetti sottoposti a trattamento ortodontico; (I) Intervention: nessuna restrizione per l'intervento terapeutico; (C) Comparison: nessuna restrizione; (O) Outcome: la correlazione tra movimento dentale ortodontico e vitamina D come outcome primario; inoltre, come outcome secondari, sono stati studiati i dati sui livelli sierici di vitamina D, l'espressione dei biomarcatori ossei, il genotipo e la frequenza dei polimorfismi VDR e l'EARR. Sono stati esclusi: case report, case series, abstract, studi non scritti in inglese e studi che includevano partecipanti con disturbi patologici che influenzavano l'omeostasi del calcio. Questa revisione sistematica è stata condotta seguendo i Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA) ed è stata registrata su PROSPERO. La valutazione della qualità è stata effettuata attraverso la Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Checklist.

**Risultati:** Complessivamente sono stati identificati 519 record e 19 sono stati selezionati per la sintesi qualitativa. Undici studi hanno valutato l'effetto della somministrazione locale (iniezioni nel legamento parodontale, nella gengiva distale ai denti o nell'area sottomucosa

palatale) e sistemica (supplementazione orale) di vitamina D sul movimento dentale, sull'EARR, e sull'effetto proinfiammatorio di citochine e fattori di rimodellamento osseo. La maggior parte degli studi inclusi ha sostenuto che le iniezioni locali di vitamina D3 durante un trattamento ortodontico potrebbero aumentare la velocità del movimento dentario e potrebbero velocizzare il raggiungimento dei risultati. I restanti 8 studi hanno indagato la correlazione tra i livelli sierici e i livelli salivari di vitamina D e il movimento dentario, dimostrando il ruolo positivo della vitamina D nel ridurre le citochine proinfiammatorie (ad esempio IL6, TNF- $\alpha$  e HMGB1) sintetizzate e secrete dalle cellule del legamento parodontale.

**Conclusioni:** I risultati di questa systematic review supportano che le iniezioni locali di vitamina D3 potrebbero aumentare la velocità del movimento dentale attraverso il pathway RANK/RANKL/OPG. Infatti, la vitamina D potrebbe influenzare il pathway RANK/RANKL/OPG riducendo le citochine infiammatorie e modificando l'espressione dei geni HMGB1, COX-2, OPG, RANKL e IL6 durante il movimento ortodontico. Tuttavia, i disegni degli studi non uniformi e i diversi protocolli e outcome rendono difficile trarre conclusioni affidabili. Infine, i risultati di questa revisione sistematica non hanno supportato una relazione tra polimorfismi VDR, i livelli sierici di vitamina D e l'EARR, rendendo quindi necessarie ulteriori indagini per migliorare le conoscenze sull'eziopatologia dell'EARR, che rimane ancora poco chiara. In conclusione, nonostante gli studi abbiano dimostrato l'effetto biologico della vitamina D sul metabolismo osseo, gli studi clinici sono insufficienti e mancano trial randomizzati e controllati sull'impatto della vitamina D sul movimento ortodontico negli esseri umani.

## Bibliografia:

1. Kapoor P, Kharbanda OP, Monga N, Miglani R, Kapila S. Effect of orthodontic forces on cytokine and receptor levels in gingival crevicular fluid: a systematic review. *Prog Orthod.* 2014;15(1):65.
2. Meikle MC. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. *Eur J Orthod.* 2006;28(3):221-40.
3. Küchler EC, Schröder A, Teodoro VB, Nazet U, Scariot R, Spanier G, Proff P, Kirschneck C. The role of 25-hydroxyvitamin-D3 and vitamin D receptor gene in human periodontal ligament fibroblasts as response to orthodontic compressive strain: an in vitro study. *BMC Oral Health.* 2021;21(1):386.

# EFFICACIA DI INFILTRAZIONI ECOGUIDATE DI ACIDO IALURONICO E LASERTERAPIA AD ALTA POTENZA SUL FUNCTIONING DI PAZIENTI AFFETTI DA COXARTROSI LIEVE-MODERATA: PILOT RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

I. Bartalotta<sup>1</sup>, N. Marotta<sup>2,3</sup>, R. Zito<sup>1</sup>, F. Pisani<sup>1</sup>, A. Ammendolia<sup>1,3</sup>, A. de Sire<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro.; <sup>2</sup> Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro.; <sup>3</sup> Research Center on Musculoskeletal Health, MusculoSkeletalHealth@UMG, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro.

**Introduzione.** La coxartrosi è una delle cause più comuni di disabilità con conseguente limitazione delle attività della vita quotidiana nella popolazione adulta generale. La riabilitazione è una delle pietre miliari della terapia dell'OA dell'anca; infatti, ha mostrato un considerevole effetto clinico sul dolore e la disabilità (1). In questo contesto, anche il trattamento infiltrativo con acido ialuronico ha mostrato efficacia nella riduzione del dolore e nel miglioramento della funzionalità in pazienti con artrosi d'anca (2). Anche le terapie fisiche strumentali, in particolare la laserterapia ad alta potenza (HPLT), si è dimostrata efficace nel migliorare il dolore e funzione dei pazienti con osteoartrosi, soprattutto se combinata con l'esercizio terapeutico (3). Pertanto, obiettivo del nostro studio è stato valutare l'efficacia di un trattamento combinato costituito da infiltrazioni di acido ialuronico, laserterapia (HPLT) e trattamento riabilitativo convenzionale in termini di miglioramento del functioning in pazienti affetti da coxartrosi.

**Metodi.** Lo studio clinico randomizzato controllato ha incluso pazienti adulti (età >18 anni) con diagnosi di coxartrosi (stadi 2-3 secondo classificazione di Kellgren e Lawrence) e un Numeric Rating Scale (NRS)  $\geq 4$ . I pazienti che rispondevano ai criteri di eleggibilità sono stati arruolati e allocati mediante randomizzazione (con rapporto 1:1) in 2 gruppi di trattamento: gruppo di studio con un ciclo di 2 infiltrazioni di HA ecoguidate intrarticolari a cadenza settimanale, 10 sedute di trattamento riabilitativo convenzionale (5 sedute/sett per 2 settimane) della durata di 45 minuti, con concomitanti 10 sedute (5 sedute/sett per 2 settimane) di laserterapia ad alta potenza; gruppo di controllo con medesimo ciclo di 2 infiltrazioni di HA ecoguidate intrarticolari a cadenza settimanale, le medesime 10 sedute di trattamento riabilitativo convenzionale (5 sedute/sett per 2 settimane), della durata di 45 minuti, 10 sedute (5 sedute/sett per 2 settimane) di laser ad alta potenza "sham". Outcome del nostro studio sono stati: Harris Hip Score (HHS) per il functioning dell'anca, NRS per il dolore a livello coxofemorale, range of motion, forza muscolare, performance fisica mediante 6-minute walking test (6MWT) e qualità di vita valutata con EuroQoL. I pazienti sono stati valutati ai seguenti timepoint: baseline (T0), al termine del trattamento (T1), a 3 mesi dal baseline (T2), a 6 mesi dal baseline (T3), a 12 mesi dal baseline (T4).

**Risultati.** Lo studio ha incluso 25 pazienti (età media:  $69,62 \pm 15,6$  anni), di cui 13 nel gruppo di studio e 12 nel gruppo di controllo. Al termine

del trattamento (T1), vi era un miglioramento significativo dell'HHS sia nel gruppo di studio ( $59,8 \pm 7,9$  vs.  $84,5 \pm 14$ ,  $p < 0,001$ ) che nel gruppo di controllo ( $57,2 \pm 8,6$  vs.  $70,4 \pm 12,4$ ,  $p < 0,001$ ). Inoltre, anche la sintomatologia algica misurata con NRS mostrava un miglioramento sia nel gruppo di studio che nel gruppo controllo ( $7,31 \pm 0,85$  vs.  $2,2 \pm 2,5$ ,  $p < 0,001$ ;  $6,92 \pm 1,44$  vs.  $3,3 \pm 1,76$ ,  $p < 0,001$ ), mentre il 6MWT e l'EuroQoL miglioravano significativamente solo nel gruppo sperimentale al T1 ( $276 \pm 63$  vs.  $321 \pm 96,2$ ,  $p = 0,02$ ;  $0,621 \pm 0,227$  vs.  $0,932 \pm 0,16$ ;  $p = 0,01$ ). All'analisi between-group vi erano delle differenze statisticamente significative al T2, T3 e T4 in termini di riduzione del dolore ( $p = 0,04$ ,  $p = 0,03$ ,  $p = 0,03$ , rispettivamente) e di miglioramento dell'articolari ( $p = 0,03$ ,  $p = 0,01$ ,  $p = 0,03$ , rispettivamente). Inoltre, i pazienti del gruppo di studio presentavano punteggi migliori ottenuti all'HHS rispetto al gruppo di controllo ai diversi timepoint: T2, T3, T4 ( $89,4 \pm 20,9$ ;  $91,4 \pm 4,7$ ;  $85 \pm 2,8$  vs.  $65,4 \pm 18,8$ ;  $57,8 \pm 10,5$ ;  $61,5 \pm 3,5$ ) anche per quanto riguarda il miglioramento del dolore muscolo-scheletrico ( $2,5 \pm 2$ ;  $3,2 \pm 1,7$ ;  $3,4 \pm 0,7$  vs.  $4,4 \pm 12$ ;  $5,11 \pm 2,1$ ;  $4,9 \pm 0,7$ ).

**Conclusioni.** Alla luce dei risultati, l'utilizzo combinato di infiltrazioni intrarticolari di HA, HPLT e trattamento riabilitativo si è dimostrato efficace nel miglioramento della funzionalità e nella riduzione del dolore in pazienti con coxartrosi. Studi futuri con campioni più ampi dovranno confermare questi dati.

## Bibliografia

- (1) Kraus VB, Sprow K, Powell KE, et al. Effects of Physical Activity in Knee and Hip Osteoarthritis: A Systematic Umbrella Review. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(6):1324-1339. doi:10.1249/MSS.0000000000001944
- (2) Piccirilli E, Oliva F, Murè MA, et al. Viscosupplementation with intra-articular hyaluronic acid for hip disorders. A systematic review and meta-analysis. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2016;6(3):293-299. doi:10.11138/mltj/2016.6.3.293
- (3) Kheshie AR, Alayat MS, Ali MM. High-intensity versus low-level laser therapy in the treatment of patients with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Lasers Med Sci.* 2014 Jul;29(4):1371-6. doi: 10.1007/s10103-014-1529-0.





**POSTER**





# DIFFERENZE IN TERMINI DI RISCHIO DI FRATTURA DA FRAGILITÀ IN DONNE CON OSTEOPOROSI ED OSTEOSARCOPENIA: STUDIO RETROSPETTIVO

M. Centaro, F. Romano, M. Airoma, M. Paoletta, S. Liguori, A. Moretti, G. Iolascon  
Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"

L'osteoporosi e la sarcopenia sono condizioni caratterizzate rispettivamente da alterazioni della microarchitettura ossea ed una riduzione densità minerale ossea (BMD), e da una progressiva diminuzione della massa e della funzione muscolare età correlate, che possono portare ad un progressivo rischio di cadute e fratture. La concomitanza di sarcopenia e osteoporosi ha portato alla definizione di una nuova entità nosologica definita "osteosarcopenia", definita un "duetto pericoloso" per l'impatto clinico di tale condizione sul rischio di fratture da fragilità. Alcuni studi evidenziano un aumento del rischio di frattura, mortalità e di caduta nei soggetti osteosarcopenici di più del doppio rispetto a pazienti non osteosarcopenici. Obiettivo del nostro studio è stato di indagare la differenza in termini di rischio di frattura da fragilità in una coorte di donne in postmenopausa con diagnosi di osteoporosi e osteosarcopenia, diagnosticata quest'ultima con i criteri EWGSOP2.

**MATERIALI E METODI:** In una coorte di 259 donne in postmenopausa con osteoporosi presenti nel nostro database abbiamo analizzato i seguenti dati: forza muscolare mediante handgrip strength (HGS) misurato con il dinamometro di Jamar, massa muscolare misurata come appendicular lean mass (ALM) e valori di bone mineral density (BMD) e T-Score mediante con Dual Energy X-Ray Absorptiometry, (DXA). L'osteosarcopenia è stata definita come la concomitanza di bassa densità minerale ossea ( $<-1$  DS), scarsa massa muscolare (ALM  $<15$  kg) e ridotta forza muscolare (HGS  $<16$  kg). Abbiamo così categorizzato il nostro campione in 2 gruppi: osteoporotici ed osteosarcopenici. Per entrambi i gruppi sono stati raccolti i dati relativi ai seguenti outcome: valutazione della qualità della vita mediante questionario EuroQoL-5D ed EuroQoL-5D(VAS), livello di attività fisica mediante questionario IPAQ, valutazione nutrizionale mediante Mini Nutritional Assessment Short-Form (short-MNA), valutazione del dolore tramite scala Brief Pain Inventory (BPI), numero di cadute negli ultimi 6 mesi, storia di fratture da fragilità in qualunque sito

scheletrico. **RISULTATI:** I due gruppi erano i seguenti: 182 osteoporotici e 77 osteosarcopenici. L'analisi del chi quadrato ha rilevato una prevalenza significativamente maggiore delle fratture da fragilità nel gruppo degli osteosarcopenici rispetto agli osteoporotici (67,53% vs 31,87 %,  $p<0,001$ ). L'analisi della regressione logistica univariata ha evidenziato un maggior rischio di frattura da fragilità nei soggetti con osteosarcopenia rispetto ai pazienti con osteoporosi (OR 4,37, 95% CI 2,47-7,74,  $p<0,0001$ ). Il test di Mann Whitney per le variabili continue ha mostrato valori significativamente più alti per BPI SI ( $p=0,02$ ), BPI II ( $p=0,01$ ), numero di cadute negli ultimi 6 mesi ( $p=0,03$ ) e significativamente più bassi per EQ-VAS ( $p=0,02$ ) nei soggetti con osteosarcopenia rispetto a quelli con osteoporosi. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata trovata invece nei due gruppi per i seguenti outcome: Euro QoL-5D ( $p=0,85$ ), IPAQ ( $p=0,12$ ), short MNA ( $p=0,67$ ).

**DISCUSSIONE:** Il nostro studio ha identificato un rischio maggiore di oltre 4 volte di fratture da fragilità nei pazienti con osteosarcopenia rispetto ai pazienti con osteoporosi. Tale risultato conferma i dati in letteratura di altri studi che tuttavia hanno utilizzato criteri per la diagnosi di sarcopenia più datati. D'altro canto, l'analisi statistica non ha evidenziato alcuna influenza dei livelli di attività fisica e della nutrizione sul rischio di frattura, identificando un severo impatto della sola osteosarcopenia su tale rischio. Differenze significative sono state riscontrate per il dolore ed il numero di cadute, confermando che la componente sarcopenica ha un significativo impatto sulla caduta e suggerendo che tali pazienti possano soffrire di maggiore dolore. In ultimo, dati discordanti sono stati riscontrati sulla qualità di vita, in cui l'analisi categorica mediante Euro-QoL 5D non sembra identificare differenza significative che invece sono emerse dall'analisi con il parametro continuo EQ-VAS, suggerendo una maggiore sensibilità di quest'ultimo nella valutazione di tale outcome nella popolazione esaminata.

# RUOLO DEL GENE RET NELLA MINERALIZZAZIONE E NELLA CONDROGENESI

G. Palmi<sup>1</sup>, S. Donati<sup>1</sup>, F. Marini<sup>2</sup>, C. Aurilia<sup>1</sup>, F. Giusti<sup>1,3</sup>, L. Funaro<sup>5</sup>, R. Zonefrati<sup>2</sup>, G. Galli<sup>1</sup>, T. Iantomasi<sup>1</sup>, R. Civinini<sup>4</sup>, F. Tonelli<sup>2</sup>, G. Picchioni<sup>5</sup>, M. L. Brandi<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia; <sup>2</sup>Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie dell'Osso, FIRMO Onlus, Firenze, Italia; <sup>3</sup>Donatello Bone Clinic, Villa Donatello, Sesto Fiorentino, Firenze, Italy; <sup>4</sup>SOD Ortopedia, AOU Careggi, University of Florence, Firenze, Italy; <sup>5</sup>Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare (SCFM) Agenzia Industrie Difesa (AID), Firenze, Italia

**INTRODUZIONE:** La Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 2B (MEN2B), una rara sindrome neoplastica ereditaria autosomica dominante, è causata dalla presenza di mutazioni eterozigoti attivanti della regione tirosin-chinasica del protooncogene *RET*. Il 65-75% dei pazienti con MEN2B presentano il cosiddetto habitus marfanoide, caratterizzato da un'alta statura, corporatura sottile, mani e piedi grandi, viso allungato e braccia e gambe relativamente lunghe. Queste anomalie scheletriche che caratterizzano l'habitus marfanoide si manifestano con cifoscoliosi, scoliosi, lordosi, lassità articolare, epifisi femorali capitali slittate, deformità toraciche, dolicocefalia (cranio a forma di cranio, detto anche scafocefalia), talipes equinovarus e pes cavus (1). La presenza di queste caratteristiche fenotipiche può aiutare nella diagnosi della sindrome MEN2B. Ad oggi la possibilità di studiare e comprendere i meccanismi intracellulari in cui *RET* viene ad essere coinvolto, e che sono responsabili della progressione della patologia, permette ai ricercatori di individuare nuovi target terapeutici per il futuro sviluppo di nuove terapie (2). In questo studio, mediante l'allestimento di un modello in vitro di condrociti ipertrofici si è voluto creare un modello cellulare che permetta di studiare e scoprire il ruolo del gene *RET* nella formazione del tessuto osseo e contemporaneamente del tessuto cartilagineo, per comprendere come possa essere coinvolto nell'habitus marfanoide, nonché nelle alterazioni scheletriche che caratterizzano la MEN2B.

**MATERIALI E METODI:** Da tessuto di scarto durante un intervento chirurgico presso la SOD "Ortopedia Oncologica e Ricostruttiva", AOU Careggi-Firenze, è stato collezionato un frammento di cartilagine d'accrescimento che è stato opportunamente e sterilmente trattato in laboratorio per allestire una coltura primaria di condrociti ipertrofici.

Al fine di confermare il fenotipo ipertrofico dopo l'allestimento della coltura primaria sono state eseguite specifiche analisi di biologia cellulare e molecolare, nonché la valutazione dell'espressione del gene *RET*. Al fine di valutare il coinvolgimento di *RET* nella formazione di nuovo tessuto osseo e di tessuto cartilagineo, sono stati condotti, sulla linea primaria isolata, esperimenti di differenziamento osteogenico in presenza dei *RET*-ligandi, *RET*-ligando 1 e *RET*-ligando 2, andando a valutare gli effetti di entrambi su tale processo, mediante analisi qualitative e quantitative (i.e. analisi spettrofluorimetrica) dell'attività della Fosfatasi Alcalina (ALP), della deposizione dei cristalli di Idrossiapatite (HA) e mediante valutazione dei livelli di espressione dei geni marcatori del differenziamento osteogenico (i.e., *ALPL*, *RUNX2*,

*OCN* etc.). È stato anche valutato l'effetto di entrambi i *RET*-ligandi sul processo di differenziamento condrogenico, valutando i livelli di espressione dei geni marcatori dello sviluppo della cartilagine articolare (i.e., *AGN*, *BGN*, *COLXA1* etc.). È stato inoltre valutato l'effetto di entrambi i *RET*-ligandi sulla proliferazione cellulare.

**RISULTATI:** Dal frammento di tessuto cartilagineo è stata allestita una linea primaria di condrociti ipertrofici il cui fenotipo è stato confermato dalle analisi di biologia molecolare e cellulare che sono state condotte. Inoltre, la linea cellulare, siglata come GP, ha mostrato l'espressione del gene *RET* e la presenza della proteina *RET*, a differenza di una linea primaria di condrociti articolari. Gli esperimenti di differenziamento osteogenico e condrogenico condotti in presenza di *RET*-ligandi hanno evidenziato come entrambi siano in grado di favorire sia il processo della mineralizzazione che della condrogenesi al contrario di quanto osservato trattando la linea primaria di condrociti articolari. Inoltre, i *RET*-ligandi hanno mostrato anche avere un effetto positivo sulla proliferazione dei condrociti ipertrofici.

**CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE:** I dati ad oggi ottenuti mostrano per la prima volta l'espressione del gene *RET* e la presenza della proteina *RET* in un modello in vitro di condrociti ipertrofici umani, confermando il coinvolgimento di tale recettore sia nel differenziamento osteogenico che condrogenico degli stessi. Tale risultato sembrerebbe confermare come *RET* possa essere coinvolto in quelle che sono le manifestazioni cliniche a carico dell'apparato scheletrico, che caratterizzano il fenotipo clinico della MEN2B. Per questo motivo, oltre a condurre ulteriori analisi a supporto dei dati ad oggi ottenuti, si procederà allo studio anche di quali microRNA possano essere coinvolti nella regolazione di *RET* durante l'osteoblastogenesi e la condrogenesi, al fine di poter identificare target molecolari dal valore terapeutico per un futuro trattamento molecolare delle manifestazioni scheletriche nella MEN2B.

## BIBLIOGRAFIA

1. Martucciello, G., Lerone, M., Bricco, L. et al. Multiple endocrine neoplasias type 2B and *RET* proto-oncogene. *Ital J Pediatr* 38, 9 (2012).
2. Lee, N. C., & Norton, J. A. (2000). Multiple endocrine neoplasia type 2B--genetic basis and clinical expression. *Surgical oncology*, 9(3), 111-118. [https://doi.org/10.1016/s0960-7404\(00\)00038-4](https://doi.org/10.1016/s0960-7404(00)00038-4)

# CRPS-I E HERPES SIMPLEX VIRUS-1 IN UN PAZIENTE PEDIATRICO: IPOTESI PATOGENETICHE E TERAPEUTICHE

F. Tomaino, V. Ciorra, A. D'Emilio, M. Paoletta, S. Liguori, A. Moretti, G. Iolascon

Università Degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli

**Introduzione:** L'algodistrofia è una sindrome dolorosa regionale complessa (CRPS-I) che si sviluppa solitamente dopo un evento traumatico a un arto e che presenta manifestazioni cliniche sproporzionate rispetto all'evento stesso [1]. Esistono anche casi di insorgenza spontanea. Se in letteratura l'algodistrofia dell'adulto è ben documentata, vi è invece una scarsa conoscenza della patologia nella popolazione pediatrica. Non esiste un protocollo diagnostico e terapeutico standardizzato per bambini e adolescenti. Presentiamo il caso di un'adolescente con intenso dolore e limitazione funzionale all'arto superiore destro insorto dopo infezione da Herpes Simplex Virus 1 (HSV-1).

**Caso clinico:** Una ragazza di 14 anni, caucasica, nel dicembre 2022 sviluppa un dolore a livello dell'arto superiore destro per il quale si reca dal medico di medicina generale che le prescrive gli esami di laboratorio dai quali emerge un'infezione da HSV-1 (IgM 1.40) e ipovitaminosi D (15 ng/ml). Viene trattata con aciclovir che permette la negativizzazione all'HSV-1 (gennaio 2023) e con antidolorifici/anti-infiammatori per il dolore all'arto. La paziente risulta essere non responsiva agli analgesici, il dolore e la limitazione funzionale all'intero arto peggiorano per cui, nel mese di gennaio, giunge presso la nostra U.O.C. di Medicina Fisica e Riabilitativa inviataci in consulenza dagli infettivologi. In APR presentava Linfoma non Hodgkin di tipo B diagnosticato nel 2015 e trattato con chemioterapia. Alla valutazione clinica si evidenziano: polso e mano destra tumefatti con cute eritematosa e calda al termotatto. Sono inoltre presenti fenomeni quali iperalgesia (Pinprick test), allodinia (light-touch) e parestesie. All'esame obiettivo si evidenzia una severa limitazione in a-ROM e p-ROM dell'articolazione di spalla, gomito, polso e mano in tutti i piani di movimento. Sottoponiamo la paziente a un protocollo valutativo riscontrando: un dolore riferito di intensità pari a 8/10 (NRS), un punteggio di 88/100 al QuickDash, una forza pari a 0 Kg all'Handgrip strength test. Prescriviamo accertamenti laboratoristici e strumentali quali ecografia, elettromiografia e RMN. Tutti gli esami risultano essere negativi. Sebbene i criteri di Budapest non siano validati per la popolazione pediatrica, il nostro caso soddisfa tali criteri e poniamo diagnosi di CRPS-I. A seguire la nostra proposta di trattamento: colecalciferolo 10.000 UI gtt (8 gtt/die), neridronato al dosaggio di 86 mg da somministrare in singola infusione ev (2mg/kg corporeo), psicoterapia e fisioterapia. La madre della bambina rifiuta il trattamento con neridronato spaventata dalla possibile insorgenza di osteonecrosi della mandibola.

**Discussione:** Sospettiamo che l'infezione da HSV-1 insieme alla componente psicologica possano essere stati fattori scatenanti per l'insorgenza di CRPS-I nella nostra paziente. In linea con la nostra ipotesi, alcuni studi presenti in letteratura hanno riportato casi di correlazione tra HSV e algodistrofia. In uno studio condotto su pazienti con CRPS-I, i titoli anticorpali per l'HSV sono stati esaminati e confrontati con quelli di 100 persone sane. Il titolo medio di anticorpi IgG HSV nel gruppo con CRPS-I era più del doppio di quello del gruppo sano. In uno

studio preclinico si è riscontrato che l'HSV-1 inoculato nelle zampe posteriori dei topi crea fenomeni di allodinia e iperalgesia. Il DNA dell'HSV è stato rilevato nei gangli della radice dorsale da 2 a 8 giorni dopo l'inoculazione. È stato inoltre osservato che il trattamento con aciclovir, se iniziato precocemente, previene l'insorgenza di allodinia, iperalgesia e proliferazione virale mentre, se iniziato dopo il quinto giorno dall'inoculazione, inibisce la proliferazione virale ma non allodinia e iperalgesia. Questi risultati suggeriscono che la distribuzione dell'HSV-1 nei gangli della radice dorsale potrebbe produrre allodinia e iperalgesia come risultato di un'anomalia funzionale dei neuroni sensoriali nei topi [2]. Anche la componente psicologica sembrerebbe giocare un ruolo predominante nei bambini/adolescenti affetti da algodistrofia. Secondo la letteratura, eventi spiacevoli come la morte di persone care, abusi sessuali e conflitti familiari, si erano verificati in circa la metà dei pazienti con CRPS-I alcuni mesi prima rispetto all'esordio della malattia [3]. La nostra paziente presentava in anamnesi una storia di cancro quindi è probabile che la componente psicologica abbia giocato un ruolo chiave. Secondo la letteratura, nei bambini affetti da CRPS-I, i risultati più incoraggianti sono stati osservati quando la fisioterapia è stata combinata con la psicoterapia. Per quanto concerne la terapia farmacologica, il neridronato, sebbene già utilizzato nei pazienti pediatrici (es. nell'osteogenesi imperfetta), con alti profili di sicurezza ed efficacia, non ha ancora ottenuto la validazione per il trattamento della CRPS-I in bambini e adolescenti.

**Conclusioni:** Avanziamo l'ipotesi che un approccio multimodale basato sull'utilizzo del neridronato, associato alla fisioterapia e alla psicoterapia, potrebbe contribuire a migliorare gli esiti clinici nei pazienti pediatrici affetti da CRPS-I. In conclusione, risulta fondamentale promuovere ulteriori ricerche volte a migliorare la comprensione di questa patologia nei pazienti più giovani al fine di definire un approccio diagnostico e terapeutico condiviso.

## BIBLIOGRAFIA

- Iolascon G, Moretti A. Pharmacotherapeutic options for complex regional pain syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2019 Aug;20(11):1377-1386. doi: 10.1080/14656566.2019.1612367. Epub 2019 May 7. PMID: 31063415.
- Takasaki I, Andoh T, Shiraki K, Kuraishi Y. Allodynia and hyperalgesia induced by herpes simplex virus type-1 infection in mice. *Pain.* 2000 May;86(1-2):95-101. doi: 10.1016/s0304-3959(00)00240-2. PMID: 10779666.
- Weissmann R, Uziel Y. Pediatric complex regional pain syndrome: a review. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2016 Apr 29;14(1):29. doi: 10.1186/s12969-016-0090-8. PMID: 27130211; PMCID: PMC4850724

## MODELLO SPERIMENTALE IN VITRO DI OBESITÀ SARCOPENICA (SO)

Z. Spinello<sup>1</sup>, T. M. Autilio<sup>1</sup>, Z. Mersini Besharat<sup>1</sup>, V. Lucarini<sup>1</sup>, G. Catanzaro<sup>1</sup>, I. Zizzari<sup>1</sup>, V. Maria Bimonte<sup>2</sup>, S. Migliaccio<sup>2</sup>, L. M. Donini<sup>1</sup>, E. Ferretti<sup>1</sup>, L. Masuelli<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sapienza Università di Roma, 00161, Roma, Italia; <sup>2</sup> Dipartimento di Scienze Motorie, Umane e della Salute, Università Foro Italico, Roma, Italia;

L'obesità sarcopenica è una condizione clinica caratterizzata dalla coesistenza di obesità e sarcopenia. La sarcopenia è caratterizzata da riduzione della massa muscolare e della sua funzione. La sarcopenia può insorgere negli individui obesi in qualsiasi età e la condizione di obesità può influenzare la funzionalità muscolare alterando il metabolismo, stimolando uno stato pro-infiammatorio e favorendo l'insorgenza di resistenza all'insulina. Il cross-talk tra tessuto muscolare e tessuto adiposo è un'interazione complessa e dinamica con un ruolo cruciale nello sviluppo e nella progressione dell'obesità sarcopenica. È stato dimostrato, ad esempio, che il tessuto adiposo può rilasciare acidi grassi che influenzano il metabolismo lipidico del muscolo.

Approfondire queste interazioni è di fondamentale importanza per comprendere l'eziopatogenesi dell'OS e individuare nuovi target terapeutici. L'obiettivo dello studio è stato quello di mettere a punto un modello preclinico utile nello studio del cross-talk tra cellule del tessuto muscolare e adiposo in corso di obesità sarcopenica. A questo scopo, le linee cellulari C2C12 e 3T3L-1, rispettivamente mioblasti e preadipociti murini, sono state esposte a concentrazioni crescenti di acido palmitico (200-400  $\mu$ M) per 6 giorni. Tale acido grasso è stato utilizzato per riprodurre la condizione di stress cellulare indotto da eccesso di grasso. L'esposizione delle cellule muscolari all'acido palmitico ha indotto un aumentato rilascio di citochine pro-infiammatorie come IL-6 e TNF $\alpha$ , mimando quindi lo stato pro-infiammatorio che si osserva nell'obesità

sarcopenica. È stata osservata un'alterata capacità differenziativa con riduzione dell'espressione del trascritto della forma I della miosina (MyH1c1, fibra lenta) e un aumento dell'espressione delle fibre di tipo MyH11a e MyH11b (fibre veloci), marcatori tardivi di differenziamento. Il trattamento delle cellule adipose con acido palmitico ha indotto un cambiamento morfologico con incremento delle gocce lipidiche, evidenziato dalle colorazioni con Oil Red and BODIPY.

Questi risultati dimostrano che l'esposizione cronica in vitro all'acido palmitico induce una risposta pro-infiammatoria e la riduzione delle fibre lente nelle cellule muscolari ed un incremento nell'accumulo di gocce lipidiche nelle cellule adipose. Questi effetti sono in parte sovrapponibili con le perturbazioni dell'omeostasi di questi tessuti, caratteristiche del OS. I risultati ottenuti indicano che le cellule trattate possono rappresentare dei modelli in vitro di OS e saranno utilizzate per modelli di co-cultura, per analizzare le dinamiche molecolari dell'OS e per validare nuovi biomarcatori trasferibili nella pratica clinica.

Research was supported by co-funding of the European Union - NRRP – Mission 4 Component 2 Investment 1.3 - NextGenerationEU Project PE 00000003 - ON Foods-Research and innovation network on food and nutrition Sustainability, Safety and Security- Working ON Food - CUP D93C22000890001 - RTDA: Zaira Spinello

# LA CARATTERIZZAZIONE MUSCOLO-SCHELETRICA DI UNA COORTE DI PAZIENTI ADULTI AFFETTA DA NEUROFIBROMATOSI DI TIPO 1

S. Liguori, M. Paoletta, S. Amato, O. Della Corte, M. Tardugno, P. Gravina, A. Moretti, G. Iolascon

Dipartimento Multidisciplinare di Specialità Medico-Chirurgiche e Odontoiatriche

La neurofibromatosi di tipo 1 (NF1) è una patologia genetica a trasmissione autosomica dominante che colpisce 1 su 3000 nati vivi. Sebbene sia caratterizzata da un interessamento principalmente neuro-cutaneo e da una elevata predisposizione all'insorgenza di tumori sia benigni che maligni, possono essere interessati anche altri organi e tessuti, con un coinvolgimento multi-sistemico. La patologia è causata da mutazioni, con perdita di funzione, nel gene NF1 presente sul cromosoma 17q11, che codifica per la proteina neurofibromina. Quest'ultima è coinvolta nel controllo della proliferazione e della differenziazione cellulare, svolgendo un ruolo cruciale nella regolazione di diverse vie di segnalazione (1). Studi recenti hanno evidenziato che la neurofibromina svolge un ruolo fondamentale anche nella crescita delle cellule muscolari, nella formazione della matrice extracellulare ossea e nella regolazione del metabolismo osseo(2). Le alterazioni derivanti dalla sua disfunzione potrebbero quindi avere un ruolo nell'insorgenza dei disturbi muscolo-scheletrici nei pazienti affetti da NF1, quali displasie ossee, ipotonia e debolezza muscolare, che potrebbero influire sul livello di sedentarietà ed avere un impatto negativo sulla qualità di vita di questa popolazione(3). Benchè sia descritto un coinvolgimento muscoloscheletrico nei pazienti affetti da NF1 di età pediatrica, questo risulta scarsamente indagato in età adulta. Pertanto, l'obiettivo del nostro studio è stato caratterizzare la compromissione muscoloscheletrica di una coorte di pazienti adulti affetta da NF1. In questo studio osservazionale abbiamo incluso pazienti con NF1 di età > 18 anni. Sono stati raccolti dati antropometrici ed anamnestici quali età e indice di massa corporea (Body Mass Index, BMI). Il protocollo sperimentale ha incluso la valutazione della forza muscolare mediante handgrip strength (HGS); la performance fisica utilizzando la Short Physical Performance Battery (SPPB); la qualità di vita mediante la Short Form Health Survey 36 (SF-36) ed il livello di attività fisica mediante l'International Physical Activity Questionnaires (IPAQ), espresso in equivalente metabolico (MET) settimanale (< 700: inattivo; tra 700 e 2519: sufficientemente attivo; >2520: molto attivo). Sulla base di questi cut-off i pazienti sono stati suddivisi rispettivamente in gruppo 0, gruppo 1 e gruppo 2. È stato, inoltre, condotta una valutazione tramite esame densitometrico con metodica Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) (GE Lunar) della Bone Mineral Density (BMD) del rachide lombare (L1-L4), del collo del femore sinistro (L-FN) e del total body less head (TBLH). Tramite software Advanced Hip Assessment (AHA) abbiamo eseguito l'analisi strutturale dell'anca per la misurazione delle proprietà geometriche del femore ed infine abbiamo analizzato i parametri dell'andatura spazio-temporali tramite sensore inerziale BTS G-Walk ®. Abbiamo reclutato 83 pazienti (37 M; 46 F) con età media di 40.61 ± 15.45 anni e BMI medio di 24.34 ± 4.31 kg/m<sup>2</sup>, affetti da NF1.

Sono stati riportati valori medi di 27.94 ± 10.17 kg in termini di forza. Dall'analisi del livello di attività fisica, 17 pazienti (20.5 %) sono risultati inattivi, 38 pazienti (45.8 %) sufficientemente attivi e 28 pazienti (33.7 %) attivi o molto attivi. Confrontando i tre gruppi, stratificati per attività fisica, differenze statisticamente significative si sono riscontrate per i tre sub-item dell'SPPB tra il gruppo 0 e il gruppo 2 (p <0.05). Trenta pazienti hanno completato la valutazione dei parametri densitometrici e cinematici (14 M; 16 F); di questi, 19 pazienti (63.3%) hanno riportato valori medi compatibili con la norma per sesso e per età, 7 pazienti hanno riportato una diagnosi di osteopenia (23.3%), e 4 (13.3%) una diagnosi di osteoporosi /valori ridotti per sesso e per età. Dividendo la popolazione per genere, si sono rilevate differenze statisticamente significative per l' HGS (21,13 vs 34,57), l' hip axis length (100 mm vs 112 mm) ed il cross section moment of inertia (8137 mm<sup>4</sup> vs 11903 mm<sup>4</sup>) con punteggi inferiori nel sesso femminile rispetto al sesso maschile (P <0.05). Confrontando infine i parametri densitometrici e cinematici in base al livello di attività fisica, non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra i tre gruppi (P <0.05). Confrontando i nostri dati con quanto descritto in letteratura, relativamente alla popolazione pediatrica, la nostra coorte di pazienti sembrerebbe presentare una forza ed un livello di attività fisica maggiore con una minor compromissione della densità ossea. Inoltre è il primo studio a riportare una caratterizzazione dei parametri cinematici del cammino in questa popolazione. Futuri studi dovrebbero prevedere follow-up seriati per monitorare eventuali modifiche della densità minerale ossea e dei parametri del cammino nel corso della patologia e se queste correlano con variazioni del livello di attività fisica.

## Bibliografia

1. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol.* 2014 Aug;13(8):834-43. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70063-8. PMID: 25030515.
2. Filopanti M, Verga U, Olivieri FM, Giavoli C, Rodari G, Arosio M, Natacci F, Spada A. Trabecular Bone Score (TBS) and Bone Metabolism in Patients Affected with Type 1 Neurofibromatosis (NF1). *Calcif Tissue Int.* 2019 Feb;104(2):207-213. doi: 10.1007/s00223-018-0488-z. Epub 2018 Nov 12. PMID: 30421324.
3. Summers MA, Quinlan KG, Payne JM, Little DG, North KN, Schindeler A. Skeletal muscle and motor deficits in Neurofibromatosis Type 1. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2015 Jun;15(2):161-70. PMID: 26032208; PMCID: PMC5133719.

# EFFICACIA DI INFILTRAZIONI DI ACIDO IALURONICO PER IL MIGLIORAMENTO DELLA FUNZIONALITÀ IN PAZIENTI CON DISTURBI TEMPORO-MANDIBOLARI ARTICOLARI: UMBRELLA REVIEW OF SYSTEMATIC REVIEWS

F. Agostini<sup>1</sup>, M. Ferrillo<sup>2</sup>, A. Bernetti<sup>3</sup>, M. Mangone<sup>1</sup>, M. Paoloni<sup>1</sup>, A. de Sire<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze Anatomiche, Istologiche, Medico Legali e dell'Apparato Locomotore, Sapienza Università di Roma, Roma;

<sup>2</sup>Odontoiatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro;

<sup>3</sup>Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche ed Ambientali, Università del Salento, Lecce;

<sup>4</sup>Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro;

<sup>5</sup>Research Center on Musculoskeletal Health, MusculoSkeletalHealth@UMG, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro

**Introduzione.** I disturbi temporo-mandibolari (TMD, temporomandibular disorders) sono un ampio gruppo di condizioni patologiche che coinvolgono l'articolazione temporo-mandibolare (ATM), la muscolatura masticatoria e le strutture anatomiche circostanti. Hanno il potenziale di produrre condizioni di dolore cronico e sono una delle principali cause di disabilità. La TMD può essere suddivisa in disturbi extra capsulari e disturbi intra capsulari [1]. L'artrosi dell'ATM è una forma di malattia degenerativa delle articolazioni, a seconda della natura non infiammatoria della malattia. Gli approcci non invasivi, tra cui la terapia comportamentale, i farmaci, la fisioterapia, i tutori occlusali e la terapia laser, sono considerati i trattamenti di prima linea per migliorare il range di movimento articolare, ridurre il dolore e prevenire ulteriori danni degenerativi [2]. Tra le tecniche minimamente invasive, le iniezioni intra-articolari di acido ialuronico, hanno attirato l'attenzione come approccio potenzialmente efficace [3]. Pertanto, con una umbrella review di revisioni sistematiche ci siamo posti l'obiettivo di analizzare l'efficacia delle iniezioni di acido ialuronico in termini di dolore ed esiti funzionali in pazienti affetti da TMD di natura artrogena.

**Metodi.** Per condurre questa revisione sono state seguite le linee guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis). È stato stabilito un protocollo a priori e registrato nel registro prospettico delle revisioni sistematiche PROSPERO, con il numero: CRD42022382586. È stata eseguita una ricerca bibliografica mediante PubMed, Cochrane Library e PEDro fino al 17 gennaio 2023 per identificare revisioni sistematiche secondo il modello PICO, ovvero: partecipanti, pazienti affetti da TMD artrogeni; interventi, infiltrazioni di acido ialuronico a livello dell'articolazione temporomandibolare; controllo, trattamento convenzionale; outcome: intensità del dolore (misurato mediante Visual Analogue Scale, VAS, o Numeric Rating Scale, NRS), limitazione del movimento della mandibola, inclusa la massima apertura della bocca (MMO), ed eventuali eventi avversi. La qualità metodologica degli studi inclusi è stata valutata seguendo la checklist AMSTAR2, uno strumento in 16 punti per la valutazione critica delle revisioni sistematiche.

**Risultati.** Su 316 articoli idonei per lo screening di titolo/abstract, 18 articoli sono stati inclusi nella umbrella review. Tredici studi includevano solo randomized controlled trials. L'efficacia delle iniezioni intrarticolari di solo acido ialuronico (senza artrocentesi/artroscopia) nell'alleviare il dolore è stata suggerita da cinque articoli e un articolo ne suggerisce l'efficacia sul dolore a 12 mesi di follow-up. L'aggiunta della somministrazione di acido ialuronico dopo l'artrocentesi è stata dibattuta negli articoli inclusi e ha prodotto risultati contrastanti. Tutti gli studi tranne due hanno eseguito una valutazione funzionale. Dodici revisioni sistematiche hanno considerato i cambiamenti nell'MMO

per la valutazione della limitazione del movimento della mandibola, mentre tre articoli hanno riportato l'efficacia nel miglioramento dei risultati funzionali non specificati. Rispetto al placebo, i trattamenti che includevano acido ialuronico hanno mostrato risultati migliori. I risultati dell'artrocentesi più acido ialuronico si sono dimostrati migliori rispetto alla sola artrocentesi. Le revisioni sistematiche incluse non hanno riportato differenze statisticamente significative tra acido ialuronico e corticosteroidi, mentre i derivati piastrinici sembrano avere buoni risultati nel sollievo del dolore. La letteratura non ha evidenziato eventi avversi gravi, ad eccezione di un lieve dolore nel sito di iniezione. Per quanto riguarda la valutazione della qualità delle 18 revisioni sistematiche, 2 (11,11%) avevano una qualità elevata, 3 (16,67%) una qualità moderata, 7 (38,89%) una qualità bassa e 6 (33,33%) una qualità criticamente bassa.

**Conclusioni.** Nel loro insieme, i risultati di questa revisione sistematica della letteratura hanno dimostrato effetti interessanti delle iniezioni intrarticolari di acido ialuronico in termini di riduzione dell'intensità del dolore e miglioramento del funzionamento nei pazienti affetti da TMD. Inoltre, non esiste accordo sull'efficacia di una combinazione di artrocentesi o artroscopia con iniezioni di IA HA. Sebbene la letteratura abbia mostrato questi risultati positivi dopo le iniezioni di acido ialuronico, la sovrapposizione degli studi primari nelle revisioni sistematiche incluse potrebbe aver influenzato i nostri risultati, ad esempio la qualità molto bassa degli articoli. Pertanto, sono necessari ulteriori studi randomizzati per confermare l'efficacia delle iniezioni di acido ialuronico a livello dell'ATM sul sollievo dal dolore e sul miglioramento della funzione nei pazienti con TMD.

## Bibliografia:

[1] Ferrillo M, Gallo V, Lippi L, Bruni A, Montrella R, Curci C, Calafiore D, Invernizzi M, Migliario M, de Sire A. The 50 most-cited articles on temporomandibular disorders: A bibliometric analysis. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2023;36(2):279-297. doi: 10.3233/BMR-220152.

[2] Ferrillo M, Giudice A, Marotta N, Fortunato F, Di Venere D, Ammendolia A, Fiore P, de Sire A. Pain Management and Rehabilitation for Central Sensitization in Temporomandibular Disorders: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2022 Oct 12;23(20):12164. doi: 10.3390/ijms232012164.

[3] Ferrillo M, Nucci L, Giudice A, Calafiore D, Marotta N, Minervini G, d'Apuzzo F, Ammendolia A, Perillo L, de Sire A. Efficacy of conservative approaches on pain relief in patients with temporomandibular joint disorders: a systematic review with network meta-analysis. *Cranio.* 2022 Sep 23;1-17. doi: 10.1080/08869634.2022.2126079.

# EFFICACIA DELL'OSSIGENO-OZONOTERAPIA IN COMBINAZIONE CON DIFFERENTI TRATTAMENTI RIABILITATIVI SUL DOLORE IN PAZIENTI AFFETTI DA LOMBALGIA: PILOT RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

A. Vimercati<sup>1</sup>, N. Marotta<sup>2,3</sup>, E. Prestifilippo<sup>1</sup>, L. Lippi<sup>4,5</sup>, S. Fasano<sup>1</sup>, M. Invernizzi<sup>4,5</sup>, A. Ammendolia<sup>1,3</sup>, A. de Sire<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro;

<sup>2</sup>Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro;

<sup>3</sup>Research Center on Musculoskeletal Health, MusculoSkeletalHealth@UMG, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro;

<sup>4</sup>Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara;

<sup>5</sup>Dipartimento Attività Integrate Ricerca e Innovazione (DAIRI), Azienda Ospedaliera Nazionale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria

**Introduzione:** La lombalgia è una delle cause più comuni di disabilità correlata a dolore con conseguente limitazione delle attività della vita quotidiana nella popolazione (1). L'ossigeno-ozono terapia gioca un ruolo chiave per gestire infiammazione, percepire e modulare il dolore; infatti, l'iniezione intramuscolare-paravertebrale di ossigeno-ozono terapia ha mostrato efficacia nel migliorare dolore e funzione in pazienti con lombalgia, soprattutto se combinata con l'esercizio terapeutico (2). La riabilitazione è uno dei punti di riferimento della terapia della lombalgia; in questo scenario, la facilitazione neuromuscolare propriocettiva (PNF, proprioceptive neuromuscular facilitation) ha mostrato un considerevole effetto clinico sul dolore e la disabilità (3). Pertanto, obiettivo del nostro studio è stato valutare l'efficacia dell'ossigeno-ozono terapia in termini di riduzione del dolore in pazienti affetti da lombalgia con successivo trattamento riabilitativo con metodica PNF o con metodica Back School.

**Metodi.** Lo studio clinico randomizzato controllato ha incluso pazienti adulti (età > 18 anni) con diagnosi di lombalgia, con un Numeric Rating Scale (NRS)  $\geq 4$ . I pazienti che rispondevano ai criteri di eleggibilità sono stati arruolati e allocati mediante randomizzazione (con rapporto 1:1) in 2 gruppi di trattamento: gruppo di studio con un ciclo di 8 sedute di infiltrazioni intramuscolari-paravertebrali lombari con siringa da 20 ml alla concentrazione di 20  $\mu\text{g/ml}$  per 1 seduta a settimana per un totale di 8 settimane e successivo trattamento riabilitativo con metodo PNF; gruppo di controllo con medesimo ciclo di ossigeno-ozonoterapia e successivo trattamento riabilitativo con metodica Back School. Outcome dello studio sono stati: NRS per il dolore a livello lombare, disabilità correlata alla lombalgia tramite questionario autosomministrato Oswestry Disability Index (ODI) e valutazione della qualità della vita mediante EuroQol. I pazienti sono stati valutati ai seguenti time-point: baseline(T0), al termine del trattamento con ossigeno-ozonoterapia, a 2 mesi dal baseline (T1), al termine delle 10 sedute di fisioterapia, a 3 mesi dal baseline (T2), a 3 mesi dal trattamento fisioterapico e a 6 mesi dal baseline (T3).

**Risultati.** Lo studio ha incluso 20 pazienti (età media di  $65,3 \pm 19,0$  anni e body mass index di  $24,7 \pm 3,23$  kg/m<sup>2</sup>) divisi in due gruppi. Al termine del trattamento (T3) si è potuto osservare un miglioramento statisticamente significativo in termini di dolore, valutato con scala NRS, sia nel gruppo di studio sottoposto successivamente a trattamento riabilitativo con metodica PNF ( $8,5 \pm 1,35$  vs.  $5,4 \pm 2,32$ ,  $p=0,02$ ), sia nel gruppo di studio sottoposto successivamente a trattamento riabilitativo con metodica Back School ( $7,9 \pm 1,37$  vs.  $3,4 \pm 2,01$ ,  $p=0,02$ ). Invece è stata registrata una differenza statisticamente significativa, in termini di

qualità di vita percepita, valutata mediante EuroQol, solo nel gruppo che ha effettuato il trattamento con metodica PNF tra T0 e T1 ( $0,325 \pm 0,226$  vs.  $0,625 \pm 0,232$ ,  $p=0,04$ ); al contrario del gruppo di pazienti trattato con metodica back school che ha registrato una variazione in termini di qualità di vita non statisticamente significativa tra il T0 e il T1 ( $0,479 \pm 0,224$  vs.  $0,698 \pm 0,176$ ,  $p=0,06$ ). Inoltre, per quanto riguarda l'Oswestry Disability Index(ODI), è stata osservata una differenza statisticamente significativa tra T0 e T1 ( $0,501 \pm 0,234$  vs.  $0,315 \pm 0,218$ ,  $p=0,04$ ) e tra T0 e T2 ( $0,501 \pm 0,240$ ,  $p=0,03$ ) nel gruppo trattato con PNF; mentre nel gruppo trattato con metodica Back School la differenza statisticamente significativa si è registrata tra T0-T1 ( $0,409 \pm 0,157$  vs.  $0,202 \pm 0,091$ ,  $p=0,04$ ), T0-T2 ( $0,409 \pm 0,157$  vs.  $0,141 \pm 0,092$ ,  $p=0,03$ ) e tra T0-T3 ( $0,409 \pm 0,157$  vs.  $0,108 \pm 0,057$ ,  $p=0,03$ ). All'analisi between-group non vi erano differenze statisticamente significative tra i diversi outcome; la differenza maggiore è stata osservata a T3 per quanto riguarda l'ODI ma anch'essa non è statisticamente significativa ( $p=0,06$ ).

**Conclusioni.** Dai risultati del nostro studio è emerso che tutti i pazienti al termine del trattamento con ossigeno-ozono terapia hanno avuto un miglioramento statisticamente significativo in termini di dolore, disabilità e qualità di vita. Dal confronto tra i due gruppi, non sono emerse invece differenze statisticamente significative in termini di dolore e di disabilità, ma solo differenze nell'intra-group. Pertanto, si può dedurre che l'ossigeno-ozonoterapia è una tecnica valida in pazienti con lombalgia e che il trattamento fisioterapico al suo termine possa far mantenere i suoi benefici indipendentemente dalla tipologia.

## Bibliografia:

1. de Sire A. Low back pain: Old concepts and new insights. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2021;34(5):723-724. doi: 10.3233/BMR-215004.
2. de Sire A, Agostini F, Lippi L, Mangone M, Marchese S, Cisari C, Bernetti A, Invernizzi M. Oxygen-Ozone Therapy in the Rehabilitation Field: State of the Art on Mechanisms of Action, Safety and Effectiveness in Patients with Musculoskeletal Disorders. *Biomolecules.* 2021 Feb 26;11(3):356. doi: 10.3390/biom11030356.
3. Arcanjo FL, Martins JVP, Moté P, Leporace G, Oliveira DA, Sousa CS, Saquetto MB, Gomes-Neto M. Proprioceptive neuromuscular facilitation training reduces pain and disability in individuals with chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Clin Pract.* 2022 Feb;46:101505.

# IMPATTO DEGLI ASANA YOGA SUL FENOMENO DI FLESSIONE E RILASSAMENTO IN DONNE AFFETTE DA LOMBALGIA CRONICA: A PROOF-OF-CONCEPT STUDY

A. Tasselli<sup>1</sup>, N. Marotta<sup>2,3</sup>, M. Sgro<sup>1</sup>, L. Lippi<sup>4,5</sup>, T. Iona<sup>6</sup>, M. Invernizzi<sup>4,5</sup>, A. de Sire<sup>1,3</sup>, A. Ammendolia<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro; <sup>2</sup>Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro; <sup>3</sup>Research Center on Musculoskeletal Health, MusculoSkeletalHealth@UMG, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro; <sup>4</sup>Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara; <sup>5</sup>Dipartimento Attività Integrate Ricerca e Innovazione (DAIRI), Azienda Ospedaliera Nazionale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; <sup>6</sup>Scienze Motorie e Sportive, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro.

**Introduzione.** La lombalgia cronica non specifica è una condizione di comune riscontro nella pratica clinica caratterizzata dalla presenza di dolore a livello della regione lombare e comporta notevoli implicazioni socioeconomiche e sanitarie (1). La valutazione del fenomeno di flessione e rilassamento è un valido strumento clinico per la valutazione della lombalgia; diverse sono le opzioni terapeutiche note per questa condizione, come la chirurgia, trattamenti mini-invasivi, trattamenti farmacologici, terapia fisica-strumentale e interventi non medici (2). Tra questi ultimi, recentemente nella letteratura scientifica si è rilevato un crescente interesse per lo Yoga, disciplina olistica mente-corpo, la cui pratica si basa sulla respirazione, concentrazione, meditazione e sull'assunzione di specifiche posture dette asana (3). Pertanto, lo scopo di questo studio è stato di valutare l'impatto degli asana yoga sul fenomeno di flessione e rilassamento in una popolazione di donne con lombalgia cronica non specifica.

**Metodi.** Sono state incluse nel presente proof-of-concept donne con lombalgia cronica non specifica, che non presentassero patologie severe della colonna, malattie cardiovascolari o metaboliche, ginecologiche o urinarie. Inoltre, sono state incluse in un gruppo di controllo donne sane. Le partecipanti sono state sottoposte ad un programma di asana yoga di 8 sessioni da 45 minuti ciascuna, con frequenza bisettimanale, dove la prima sessione è stata condotta in presenza, mentre le successive sessioni sono state effettuate con approccio di teleriabilitazione. Sono stati presi in considerazione come outcome l'intensità del dolore, valutata tramite VAS e il flexion-relaxation ratio (FRR), misurato mediante l'elettromiografia di superficie (sEMG) effettuata durante la flessione volontaria massima del tronco (MVF). Tali valutazioni sono state effettuate al baseline (T0), dopo 2 settimane di trattamento, ovvero dopo 4 sessioni (T1), al termine del trattamento proposto (T2) e 4 settimane dopo la fine dello stesso (T3).

**Risultati.** Nello studio sono state arruolate un totale di 21 donne, di cui 10 che presentavano lombalgia cronica non specifica (età media: 24,5±3,4

anni, BMI: 21,9±1,3 kg/m<sup>2</sup>) e 11 sane (età media: 28,4±8,1 anni, body mass index, BMI: 21,0±0,9 kg/m<sup>2</sup>). Nel gruppo con lombalgia, il test a misure ripetute ha mostrato che esisteva una diminuzione significativa dell'intensità di dolore al T3, ovvero dopo 4 settimane dal termine del programma riabilitativo (VAS: 6.80 ±1.48 vs 3.30±1.25; p<0.001) ed un miglioramento del FRR al T2, ossia al termine delle 8 sedute di yoga (5.12±0.93 vs 9.49±0.92; p<0.001). Le dimensioni dell'effetto VAS e FRR erano rispettivamente di 0,77 e 0,47. Pertanto, abbiamo eseguito una valutazione Prophet per valutare le tendenze FRR, trovando un tasso di crescita (k) di 0,405 ± 0,448, con una previsione un mese dopo la fine dell'intervento che si avvicina alla linea di tendenza del gruppo di controllo.

**Conclusioni.** I risultati del nostro proof-of-concept study suggeriscono che un programma di asana yoga tramite teleriabilitazione possa avere un impatto positivo sull'intensità del dolore e sul fenomeno di flessione e rilassamento nella lombalgia cronica a breve termine. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per corroborare i risultati ottenuti ed ottenere evidenze più robuste circa gli effetti a medio e lungo termine della pratica dello yoga nella gestione dei soggetti affetti da lombalgia.

## Bibliografia

1. de Sire A. Low back pain: Old concepts and new insights. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2021;34(5):723-724. doi: 10.3233/BMR-215004.
2. Murillo C, Martinez-Valdes E, Heneghan NR, Liew B, Rushton A, Sanderson A, et al. High-Density Electromyography Provides New Insights into the Flexion Relaxation Phenomenon in Individuals with Low Back Pain. *Sci Rep.* 2019 Nov 4;9(1):15938. doi: 10.1038/s41598-019-52434-9.
3. Wieland LS, Skoetz N, Pilkington K, Vempati R, D'Adamo CR, Berman BM. Yoga treatment for chronic non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jan 12;1(1):CD010671. doi: 10.1002/14651858.CD010671.pub2.



# EFFICACIA DI UN CICLO DI INFILTRAZIONI ECOGUIDATE NELLA BORSA SUBACROMIONDELTOIDEA IN COMBINAZIONE CON FISIOTERAPIA PER LA RIDUZIONE ALGICA IN PAZIENTI CON SPALLA DOLOROSA CRONICA: STUDIO PROSPETTICO DI COORTE

R.I. De Socio<sup>1</sup>, N. Marotta<sup>2,3</sup>, E. Prestifilippo<sup>1</sup>, M. Mazzei<sup>1</sup>, S. Fasano<sup>1</sup>, M. Invernizzi<sup>4,5</sup>, A. de Sire<sup>1,3</sup>, A. Ammendolia<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro;

<sup>2</sup>Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro;

<sup>3</sup>Research Center on Musculoskeletal Health, MusculoSkeletalHealth@UMG, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro;

<sup>4</sup>Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara;

<sup>5</sup>Dipartimento Attività Integrate Ricerca e Innovazione (DAIRI), Azienda Ospedaliera Nazionale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria.

**Introduzione.** La spalla dolorosa cronica è una condizione clinica caratterizzata da dolore e impotenza funzionale che perdura per più di sei mesi, la cui prevalenza è compresa tra il 7% e il 34% e spesso l'eziopatogenesi è da ricondursi alla sindrome da conflitto sub acromiale, artrosi di spalla, capsulite adesiva e tendinopatia dei muscoli della cuffia dei rotatori (1). Il trattamento infiltrativo nelle patologie articolari è una procedura che consente di somministrare un farmaco esattamente dove serve per ottimizzarne la funzione e la guida ecografica contribuisce a rendere ancora più accurati e riproducibili i risultati sebbene in letteratura non ci siano RCT che dimostrino in via definitiva l'efficacia delle infiltrazioni di spalla con farmaci steroidei. Infatti, la guida ecografica consente una migliore determinazione dei tessuti periarticolari consentendo di raggiungere il target anatomico di nostro interesse ma dai pochi dati emersi in letteratura ci suggeriscono come la tecnica "a mano libera" non si sia dimostrata inferiore all'aggiunta della guida ecografica (2). Probabilmente tale interpretazione va contestualizzata nella natura lipidica del farmaco che permette una più ampia diffusione attraverso le membrane plasmatiche e un facile raggiungimento dei recettori nucleari che regolano l'effetto del farmaco. In questo contesto, potrebbe avere un ruolo la Facilitazione Neuromuscolare Propriocettiva (PNF). Tale metodo ha già dimostrato ridurre il dolore e migliorare la funzionalità nella sindrome della spalla congelata (3) ma non ci sono dati in letteratura che dimostrino un suo utilizzo in pazienti affetti da spalla dolorosa cronica. Pertanto, l'obiettivo del nostro studio è stato valutare in una coorte di pazienti con spalla dolorosa cronica se la combinazione dell'infiltrazione ecoguidata abbinata ad un adeguato percorso fisioterapico potesse dare dei benefici in termini di riduzione algica.

**Metodi.** Sono stati inclusi i pazienti affetti da spalla dolorosa cronica a partire da Gennaio 2023 fino ad Aprile 2023 che rispettavano i seguenti criteri di inclusione: soggetti da 35 a 85 anni di età, diagnosi clinica di spalla dolorosa cronica, Numeric Rating Scale (NRS)  $\geq 4$  e Body Mass Index  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>. Sono stati esclusi i pazienti che rientrassero in almeno una delle seguenti condizioni: deficit cognitivo importante (Mini-Mental State Examination score  $< 24$ ) e/o pazienti che non siano in grado di dare il consenso informato, gravi malattie cardiovascolari o cerebrovascolari, Tubercolosi, patologie oncologiche in fase attiva, artrite reumatoide, pregressa protesizzazione della spalla, osteoporosi grave, terapia analgesica per os, iniezioni intrarticolari, fisioterapia, e/o terapie fisiche strumentali nei 15 giorni precedenti e storia di disordini neurologici o psichiatrici. La coorte dei pazienti ha ricevuto una prima infiltrazione ecoguidata a tempo 0 e dopo una settimana per due settimane per un totale di 3 infiltrazioni in 14 giorni. Al termine del trattamento infiltrativo i pazienti sono stati divisi in due gruppi randomizzati che si sono rivelati omogenei per caratteri quali il sesso e l'età: il gruppo di intervento ha ricevuto trattamento fisioterapico con tecnica PNF e il gruppo di controllo ha ricevuto trattamento con metodo convenzionale. L'outcome principale è stato il dolore utilizzando scala di valutazione numerica NRS e gli outcome secondari hanno indagato la funzionalità del complesso articolare della spalla mediante scala DASH (Disability of the Arm, Shoulder and Hand), e la qualità della vita mediante EuroQoL Index. Le valutazioni hanno rispettato i seguenti time-point: T0 baseline,

T1 al termine del trattamento infiltrativo, a due settimane dal baseline, T2 a 3 mesi dalla prima visita, T3 a 6 mesi dal baseline.

**Risultati.** Abbiamo incluso 23 pazienti, che sono stati assegnati in modo randomizzato in due gruppi al termine del trattamento infiltrativo (T1). Il gruppo di studio era composto da 12 soggetti, 6 femmine (50%) e 6 maschi (50%) con età media di  $65,2 \pm 11,02$ ; il gruppo di controllo era composto da 11 soggetti, 4 maschi (36,36%) e 7 femmine (63,64%) con età media di  $70,2 \pm 9,16$ . Il trattamento infiltrativo con corticosteroidi ha prodotto risultati statisticamente significativi in termini di riduzione del dolore: abbiamo infatti un miglioramento statisticamente significativo sia nel gruppo studio (p-value 0,002) (PNF T1:  $4,25 \pm 1,91$ ), che nel gruppo controllo (p-value 0,015) (CNT T1:  $5,36 \pm 1,75$ ). Per quanto riguarda gli outcome secondari il punteggio del questionario DASH (Disability of the Arm, Shoulder and Hand) al termine del trattamento infiltrativo ha avuto un miglioramento statisticamente significativo sia nel gruppo studio (p-value  $< 0,001$ ) (PNF T1:  $28,091 \pm 15,86$ ), che nel gruppo controllo (p-value 0,005) (CNT T1:  $34,480 \pm 13,27$ ). Abbiamo, inoltre, dei miglioramenti nella scala valutativa EuroQoL Index nella quale abbiamo dei miglioramenti statisticamente significativi a T1, quindi al termine del trattamento infiltrativo (PNF T1:  $0,772 \pm 0,0505$ ) (p-value  $< 0,004$ ); (CNT T1:  $0,697 \pm 0,0799$ ) (p-value  $< 0,022$ ). In virtù dei dati evinti dalla subanalisi abbiamo notato come ci sono stati dei miglioramenti statisticamente significativi nell'intragroup dopo il trattamento fisioterapico sia per quanto riguarda il gruppo di studio che per quanto riguarda il gruppo di controllo, ma senza differenze statisticamente significative tra i gruppi a sei mesi (T4) (p-value 0,621).

**Conclusioni.** Il trattamento infiltrativo ecoguidato a livello della borsa subacromiondeltoidea si è dimostrato essere statisticamente efficace nella riduzione del dolore e nel miglioramento di outcome secondari e inoltre dall'analisi secondaria che abbiamo effettuato abbiamo notato come il trattamento fisioterapico eseguito a valle possa apportare dei miglioramenti statisticamente significativi nell'intragroup ma senza particolari differenze a seconda della tipologia di trattamento. Pertanto, potremmo dedurre che un adeguato trattamento infiltrativo intrabursale ecoguidato possa apportare dei miglioramenti significativi in questi soggetti, seppure studi futuri che combinino la tecnica con la fisioterapia dedicata sono ancora necessari.

## Bibliografia:

1. Lewis JS. Rotator cuff tendinopathy/subacromial impingement syndrome: is it time for a new method of assessment? Br J Sports Med. 2009 Apr;43(4):259-64.
2. Roddy E, Ogollah RO, Oppong R, et al. Optimising outcomes of exercise and corticosteroid injection in patients with subacromial pain (impingement) syndrome: a factorial randomised trial. Br J Sports Med. 2021 Mar;55(5):262-271. doi: 10.1136/bjsports-2019-101268.
3. Lin P, Yang M, Huang D, Lin H, Wang J, Zhong C, Guan L. Effect of proprioceptive neuromuscular facilitation technique on the treatment of frozen shoulder: a pilot randomized controlled trial. BMC Musculoskelet Disord. 2022 Apr 20;23(1):367. doi: 10.1186/s12891-022-05327-4.

# SCHWANNOMI E SCHWANNOMATOSI; IL RUOLO DEL MEZZO DI CONTRASTO ECOGRAFICO NELLA VALUTAZIONE DI DEGENERAZIONI CISTICHE DELLE NEOFORMAZIONI

D. Molino, M. C. Dotto, G. L. Desi, F. Molea, F. Arabia, T. Robba  
Città della Salute e della Scienza di Torino, SC Radiologia Presidio C.T.O.

Gli schwannomi sono tumori benigni dei nervi periferici originanti dalle cellule di Schwann deputate a formare la mielina a livello dei nervi periferici. Tali neoformazioni possono insorgere sporadicamente o nel contesto di sindromi quali la neurofibromatosi, specialmente la tipo II, causata da una mutazione del gene NF2.

L'inattivazione di tale gene causa la mancata espressione di una proteina, la merlina, la cui assenza causa una iperproliferazione delle cellule di Schwann in risposta a fattori di crescita. Gli schwannomi sono solitamente masse ben circoscritte.

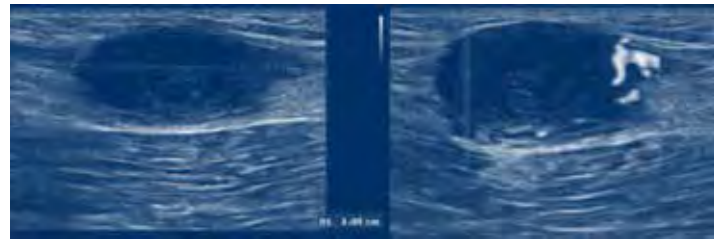
Tali neoformazioni possono degenerare in senso maligno o risulta anche relativamente frequente una degenerazione cistica di tali formazioni.

Attualmente nel follow up di tali neoformazioni, solitamente ecografico se localizzato in regioni raggiungibili, in caso di incremento dimensionale, la successiva valutazione è eseguita con risonanza magnetica con mezzo di contrasto.

In alcuni casi l'ecografia con mezzo di contrasto può essere una valida alternativa per valutare gli schwannomi degenerazione cistica piuttosto che in trasformazione maligna.

Il mezzo di contrasto ecografico è costituito microbolle di esafluoruro di zolfo: iniettate per via endovenosa decorrono insieme ai globuli rossi nel microcircolo senza fuoriuscire dai vasi (come accade per il mezzo di contrasto TC ed RM) per poi essere espulse dall'organismo tramite la via respiratoria. Il mezzo di contrasto ecografico amplifica il segnale di ritorno del sangue stesso risultando nettamente più sensibile al riscontro di vascolarizzazione di un tessuto rispetto al power-Doppler. Il mezzo di contrasto ecografico risulta inoltre meno tossico delle restanti tipologie di mdc.

In relazione a tali caratteristiche ed a un minor disagio per il Paziente stesso nell'esecuzione di un esame ecografico con mezzo di contrasto piuttosto che RM con mezzo di contrasto, ed anche in relazione al costo inferiore, tale metodica può essere una valida alternativa per la rivalutazione degli schwannomi in crescita o in degenerazione.



Esame basale e con Power doppler nella valutazione di uno schwannoma in rapida crescita

Il mezzo di contrasto ecografico permette una migliore caratterizzazione del "non enhancement" di tale neoformazione (le prime due immagini da sinistra), quindi imputabile a degenerazione cistica.

Nelle immagini a destra un altro caso di neurinoma a confronto con enhancement dopo somministrazione di mdc ev.

Sonographic Features and Diagnosis of Peripheral Schwannomas. Fan Yang et Al 2016 Department of Ultrasound, The 92nd Hospital of Chinese PLA, NO. 99 Binjiangbei Road, Yanping District, Nanping, Fujian Province, 353000, China

Reynolds DL Jr, Jacobson JA, Inampudi P, et al. Sonographic characteristics of peripheral nerve sheath tumors. AJR Am J Roentgenol 2004;182: 741.

# RUOLO ANTIPROLIFERATIVO DEL $\delta$ -TOCOFEROLO E DI SUOI DERIVATI SEMISINTETICI IN CELLULE DI ADENOCARCINOMA DI COLON OVER-ESPRIMENTI IL RECETTORE ESTROGENICO $\beta$

I. Falsetti<sup>1</sup>, G. Palmi<sup>1</sup>, R. Zonefrati<sup>1</sup>, K. Vasa<sup>2</sup>, A. Baroncelli<sup>2</sup>, C. Viglianisi<sup>2</sup>, P. Procacci<sup>2</sup>, S. Menichetti<sup>2</sup>, T. Iantomasi<sup>1</sup>, M. L. Brandi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze,

<sup>2</sup> Dipartimento di Chimica "Ugo Schiff", Università di Firenze,

<sup>3</sup> F.I.R.M.O. Fondazione Italiana per la Ricerca sulle Malattie dell'Osso,

I recettori dell'estrogeno (RE)  $\beta$  e  $\alpha$  sono recettori nucleari a cui si lega il 17 $\beta$ -estradiolo (E2) per svolgere il suo ruolo nella regolazione della crescita e del differenziamento cellulare. I due recettori hanno differenti funzioni biologiche e sono diversamente distribuiti nei tessuti. In generale, RE $\alpha$  ha un'azione proliferativa e proapoptotica mentre RE $\beta$  antiproliferativa e antiapoptotica. RE $\beta$  è il recettore estrogenico maggiormente espresso nell'epitelio di colon ma, nel cancro del colon-retto (CCR), la sua espressione diminuisce ed è inversamente correlata alla progressione del CCR e all'aumento della proliferazione cellulare. Dato che il CCR colpisce più gli uomini che le donne in età fertile, un ruolo protettivo nella progressione e nella prevenzione del CCR è stato attribuito proprio a RE $\beta$  e agli estrogeni che riducono la proliferazione delle cellule di CCR e aumentano l'espressione di RE $\beta$  [1,2]. Vari componenti della Vitamina E, per lo più studiati per il loro ruolo antiossidante, grazie alla loro struttura, si possono legare ai recettori di E2 e avere un effetto estrogenico influenzando la proliferazione cellulare e modulando l'espressione di geni RE-dipendenti. Lo scopo di questo studio è quello di valutare in HCT8- $\beta$ 8, cellule di adenocarcinoma di colon trasfettate con il vettore plasmidico pCXN2-hER $\beta$  al fine di overesprimere RE $\beta$ , il ruolo del  $\delta$ -tocoferolo ( $\delta$ -Toc) naturale e di due suoi derivati semisintetici, il bis- $\delta$ -tocoferil solfuro ( $\delta$ -Toc)2S e il bis- $\delta$ -tocoferil disolfuro ( $\delta$ -Toc)2S2, sulla proliferazione cellulare e sulla regolazione dell'espressione di RE $\beta$ .

Le HCT8- $\beta$ 8 sono state coltivate a 37°C, in atmosfera umidificata al 5% di CO<sub>2</sub>, in terreno di coltura RPMI-1640 addizionato di sodio piruvato, L-glutamina, antibiotici e 10% di siero fetale bovino (SFB). Il ( $\delta$ -Toc)2S e il ( $\delta$ -Toc)2S2 sono stati preparati come precedentemente riportato [3]. La proliferazione è stata studiata dopo 24 ore di starvazione con SFB allo 0,5% (0 h) e dopo ulteriori 24, 48 e 72 h, in assenza o in presenza di  $\delta$ -Toc, ( $\delta$ -Toc)2S, ( $\delta$ -Toc)2S2 in concentrazioni variabili, e con 10 nM di E2 (controllo positivo). La proliferazione è stata studiata anche in presenza di un noto antagonista di E2, l'ICI 164384, alla concentrazione 1  $\mu$ M. Mediante RT-PCR è stata valutata l'espressione di RE $\beta$  in cellule trattate, e non, per 24 h con  $\delta$ -Toc, ( $\delta$ -Toc)2S, ( $\delta$ -Toc)2S2 ed E2. Prove in silico sono state effettuate per valutare il legame del  $\delta$ -Toc e dei suoi

derivati semisintetici a RE $\beta$ .

La linea cellulare HCT8- $\beta$ 8 utilizzata permette di valutare in vitro il ruolo di RE $\beta$  nella tumorigenesi del colon e come questa possa essere regolata da molecole, analoghi strutturali di E2, attraverso il loro legame al recettore estrogenico. Studi di proliferazione hanno evidenziato che  $\delta$ -Toc, ( $\delta$ -Toc)2S e ( $\delta$ -Toc)2S2 riducono la proliferazione delle HCT8- $\beta$ 8 in modo analogo a E2. Tuttavia, l'effetto antiproliferativo dovuto ai derivati solforati sembra essere superiore a quello ottenuto con il  $\delta$ -Toc. Il trattamento delle cellule con ICI 164384, che riduce il contenuto di RE $\beta$  incrementandone il turnover, previene il ruolo antiproliferativo di E2 e di tutti i composti contenenti il tocoferolo. Ciò suggerisce che l'effetto antiproliferativo del  $\delta$ -Toc e dei suoi derivati semisintetici possa essere mediato proprio da un loro legame al recettore come evidenziato anche da prove in silico. Inoltre, anche l'espressione di RE $\beta$  sembra essere up-regolato da  $\delta$ -Toc, ( $\delta$ -Toc)2S e ( $\delta$ -Toc)2S2. Tutti questi dati, nel loro insieme, indicano che i composti testati, attraverso il recettore RE $\beta$ , possono avere un'azione estrogenica e, come gli estrogeni, un ruolo protettivo nei confronti del CCR. Ulteriori studi saranno necessari per confermare l'interazione tra  $\delta$ -Toc, ( $\delta$ -Toc)2S e ( $\delta$ -Toc)2S2 e RE $\beta$  nelle HCT8- $\beta$ 8, e per individuare i meccanismi molecolari coinvolti nel loro ruolo benefico nel CCR.

1. Hases L, Indukuri R, Birgersson M, Nguyen-Vu T, Lozano R, Saxena A, Hartman J, Frasar J, Gustafsson JÅ, Katajisto P, Archer A, Williams C. Intestinal estrogen receptor beta suppresses colon inflammation and tumorigenesis in both sexes. *Cancer Lett.* 2020;492:54-62.
2. Bernini R, Carastro I, Palmi G, Tanini A, Zonefrati R, Pinelli P, Brandi ML, Romani A. Lipophilization of Hydroxytyrosol-Enriched Fractions from *Olea europaea* L. Byproducts and Evaluation of the in Vitro Effects on a Model of Colorectal Cancer Cells. *J Agric Food Chem.* 2017;65:6506-6512.
3. Viglianisi C, Vasa K, Tanini D, Capperucci A, Amorati R, Valgimigli L, Baschieri A, Menichetti S. Ditolcopheryl Sulfides and Disulfides: Synthesis and Antioxidant Profile. *Chemistry*, 2019;25:9108-9116.

# STUDIO DEL RUOLO DEL SISTEMA ENDOCANNABINOIDE NELLA BIOLOGIA DELLE CELLULE SATELLITI DI MUSCOLO SCHELETRICO UMANO

I. Falsetti<sup>1</sup>, G. Palmiini<sup>1</sup>, S. Donati<sup>1</sup>, C. Aurilia<sup>1</sup>, L. Margheriti<sup>2</sup>, G. Galli<sup>1</sup>, R. Zonefrati<sup>3</sup>, C. Romagnoli<sup>1</sup>, T. Iantomasi<sup>1</sup>, G. Picchioni<sup>2</sup>, M. L. Brandi<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze,

<sup>2</sup> Stabilimento Chimico Farmaceutico Militare (SCFM) - Agenzia Industrie Difesa (AID), Firenze

<sup>3</sup> Fondazione Italiana Ricerca sulle Malattie dell'Osso (F.I.R.M.O Onlus),

**Introduzione:** Il muscolo scheletrico è responsabile delle forze che assicurano il movimento e la respirazione, ma è contemporaneamente anche un importante organo endocrino e metabolico (1). In seguito ad una lesione, presenta una grande capacità rigenerativa, che può essere attribuita alla presenza di una popolazione di cellule precursori miogeniche e mononucleate, chiamate cellule satelliti, mitoticamente quiescenti nel muscolo scheletrico sano, ma che si attivano a seguito del danneggiamento delle fibre muscolari. Le cellule satelliti, proliferando e trasformandosi in mioblasti, e quindi in cellule muscolari mature, rigenerano il tessuto muscolare danneggiato.

Negli ultimi anni alcuni studi sulla presenza e sul ruolo del Sistema Endocannabinoide (SE) in diversi organi e tessuti umani hanno mostrato come esso sia coinvolto in diversi processi fisiologici muscolari, come l'accoppiamento eccitazione-contrazione, la crescita delle cellule muscolari e la rigenerazione muscolare (2). Pertanto, lo scopo del presente lavoro è quello di valutare la presenza e il ruolo del SE in un modello in vitro di cellule satelliti di muscolo scheletrico umano per studiare il suo possibile coinvolgimento nel processo di attivazione e maturazione del comparto staminale del muscolo scheletrico.

**Materiali e metodi:** Le cellule satelliti sono state isolate da una biopsia di muscolo scheletrico, previa firma del consenso informato approvato dal Comitato Etico Locale. Il tessuto è stato digerito enzimaticamente con collagenasi 3 mg/mL e disperso meccanicamente (3). La linea cellulare ottenuta è stata coltivata a 37°C in atmosfera umidificata al 5% di CO<sub>2</sub> in un terreno di crescita apposito. Allo scopo di mantenere il fenotipo ed incrementare l'adesione e la proliferazione cellulare, tutte le piastre utilizzate per gli esperimenti sono state rivestite con Matrigel (BD Biosciences).

Le cellule isolate dal tessuto biotipico di muscolo scheletrico umano sono state valutate per il loro fenotipo staminale di tessuto muscolare mediante analisi di biologia cellulare e molecolare, quali 1) valutazione del potenziale differenziativo in senso miogenico, osteogenico ed adipogenico; 2) valutazione dell'espressione dei geni della differenziazione miogenica (Desmina e Miosin Heavy Chain) e dei fattori regolatori miogenici (Myf-5, MyoD-1, MRF-4, Miogenina); 3) valutazione dell'espressione dei geni dei recettori ormonali (VDR, TR $\alpha$ , TR $\beta$ , GCR, IGF) e dell'ormone Irisina.

Inoltre, è stata valutata l'espressione dei diversi componenti del SE (CB1, CB2, TRPV1, NAPE, FAAH, DAGL $\alpha$ ) mediante analisi qualitativa e quantitativa in PCR. Le analisi quantitative in PCR sono state condotte mediante l'utilizzo della tecnologia TaqMan.

**Risultati:** Dal tessuto biotipico di muscolo scheletrico è stata allestita una linea primaria di cellule satelliti, siglate come CS-1. Una volta dimostrato il fenotipo staminale mesenchimale della linea cellulare CS-1 mediante differenziamento in senso adipogenico ed osteogenico, sono stati condotti gli esperimenti di differenziamento in senso miogenico, che hanno mostrato un alto potenziale proliferativo e differenziativo della linea isolata. Il differenziamento miogenico è stato confermato dalla rilevazione dell'espressione genica dei geni marcatori del differenziamento miogenico (Desmina e Miosin Heavy Chain), dei fattori regolatori miogenici (Myf-5, MyoD-1, MRF-4, Miogenina), dei recettori ormonali (VDR, TR $\alpha$ , TR $\beta$ , GCR, IGF) e dell'ormone Irisina. I risultati ad oggi ottenuti hanno mostrato non solo la presenza di tali geni durante il differenziamento miogenico, ma anche una modulazione degli stessi durante tale processo differenziativo.

I risultati ottenuti in termini di espressione genica hanno, inoltre, mostrato come i geni dei recettori del SE (CB1, CB2, TRPV1) così come quelli degli enzimi coinvolti nella sintesi e nella degradazione degli endocannabinoidi (NAPE, FAAH, DAGL $\alpha$ ) siano presenti nelle cellule satelliti ma anche come i loro livelli risultano essere modulati durante il processo di differenziamento miogenico.

**Conclusioni e prospettive future:** L'allestimento di un modello cellulare di cellule satelliti di muscolo scheletrico umano ha permesso di valutare per la prima volta la presenza del SE e delle sue componenti nella popolazione staminale che caratterizza e mantiene l'omeostasi del tessuto muscolare umano. In questo studio, inoltre, si osserva per la prima volta come queste componenti siano anche modulate durante il processo di maturazione e differenziamento delle cellule satelliti. Tale risultato rappresenta un punto di partenza per studiare e valutare come il SE possa essere coinvolto nelle patologie associate alla compromissione della miogenesi adulta, identificando così nuovi e possibili target molecolari per lo sviluppo di terapie mirate alla rigenerazione del tessuto muscolare compromesso.

## Bibliografia:

1. Tedesco FS, et al. Repairing skeletal muscle: regenerative potential of skeletal muscle stem cells. *J Clin Invest.* 2010; 120:11-9.
2. Dalle S, et al. Molecular networks underlying cannabinoid signaling in skeletal muscle plasticity. *J Cell Physiol.* 2022; 237:3517-40.
3. Romagnoli C, et al. Characterization of Skeletal Muscle Endocrine Control in an In Vitro Model of Myogenesis. *Calcif Tissue Int.* 2020; 107:18-30.

# IL RUOLO DELLA RISONANZA MAGNETICA NELLA VALUTAZIONE DELLE PATOLOGIE NEUROMUSCOLARI. ANALISI DI PROTOCOLLI E SEQUENZE

M. C. Dotto, G. L. Desi, D. Molino, F. Molea, F. Arabia, T. Robba  
Città della Salute e della Scienza di Torino, SC Radiologia Presidio C.T.O.

Le patologie neuromuscolari sono complesse ed eterogenee. La risonanza magnetica muscolare può fornire importanti informazioni da associare ai risultati clinici, istologici, genetici e di laboratorio per la diagnosi di queste patologie.

Abbiamo analizzato l'utilizzo della risonanza magnetica muscolare concentrando la nostra attenzione sugli aspetti di base di interpretazione dei risultati e sui diversi Pattern riscontrati nelle diverse miopatie. Abbiamo analizzato le risonanze di 10 pazienti in cura presso il nostro Ospedale, reclutati dal reparto di Neurologia. Il protocollo eseguito include sequenze T1, T2 e STIR, eseguite sul piano assiale, per il cingolo scapolare e gli arti inferiori. Abbiamo inoltre eseguito una sequenza DIXON TSE pesata in T2 che permette una simultanea separazione di pesature per l'acqua (WATER) ed il grasso (FAT).

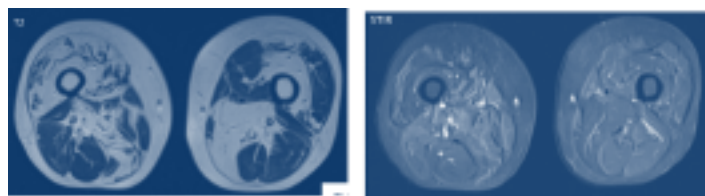
L'imaging pesato in T1, T2 e STIR può valutare e classificare l'infiltrazione adiposa dei muscoli e la componente edematosa nei pazienti con buone correlazioni con le osservazioni cliniche.

L'infiltrazione adiposa è meglio evidente nell'imaging T1 mentre l'imaging T2 e STIR mostra l'edema e i segni di flogosi anche in fase precoce.

L'imaging in T2 e STIR svolge infatti un ruolo significativo nelle prime fasi del danno muscolare, prima che il muscolo stesso venga sostituito da tessuto adiposo o fibrotico.

Le sequenze DIXON TSE con pesature in T2 consentono la separazione simultanea di immagini WATER e FAT in un tempo da ottenere un tempo di acquisizione più breve rispetto alle sequenze classiche pesate in T1 e T2 e quindi utilizzabili per velocizzare il protocollo d'esame senza perdere informazioni significative con una buona concordanza interosservatore. In conclusione la risonanza magnetica muscolare consente l'identificazione di edema e sostituzione adiposa del muscolo nelle miopatie che hanno pattern specifico e può inoltre identificare le prime fasi della patologia stessa.

Le sequenze T2 DIXON permettono una riduzione del tempo di scansione e prestazioni diagnostiche ugualmente affidabili.



Immagini pesate in T2 ove si osserva una evidente involuzione adiposa muscolare con componenti edematose evidenziabili in STIR a carico del m. semimembranoso a destra



Immagini di una grave distrofia muscolare in cui si evidenzia bene un confronto tra le classiche sequenze in T1, T2 e STIR e le immagini pesate in DIXON.

## BIBLIOGRAFIA:

1. Journal of Magnetic Resonance Imaging 25:433–440 (2007) Muscle MRI in Inherited Neuromuscular Disorders: Past, Present, and Future Eugenio Mercuri, Anna Pichiecchio, Joanna Allsop, Sonia Messina, Marika Pane and Francesco Muntoni.
2. Comput Assist Tomogr, Volume 00, Number 00, Month 2018. T2-Weighted Dixon Turbo Spin Echo for Accelerated Simultaneous Grading of Whole-Body Skeletal Muscle Fat Infiltration and Edema in Patients With Neuromuscular Diseases Sarah Schlaeger, Elisabeth Klupp, Dominik Weidlich, Barbara Cervantes, Sarah C. Foreman, Marcus Deschauer, Benedikt Schoer, Christoph Katemann, Hendrik Kooijman, Ernst J. Rummeny, Claus Zimmer, Jan S. Kirschke and Dimitrios C. Karampinos.

## IL MIDOLLO OSSEO IN RISONANZA MAGNETICA, VALUTAZIONE DI QUADRI NORMALI E PATOLOGICI

G. L. Desi, M. C. Dotto, F. Molea, D. Molino, F. Arabia, T. Robba  
Città della Salute e della Scienza di Torino, SC Radiologia Presidio C.T.O.

Il midollo osseo è uno degli organi maggiormente rappresentato del corpo umano (il quarto organo più grande per peso) ed è responsabile dell'ematopoiesi. Il midollo rosso è composto per il 40% da acqua, 40% da grassi e 20% da proteine. Il midollo giallo contiene 15 % di acqua, 80% di grassi e 5% di proteine. Grazie a queste caratteristiche il midollo è esplorabile e distinguibile in ogni studio di risonanza magnetica (RM) sia in per riguarda le condizioni fisiologiche che patologiche. La patologia del midollo osseo può essere di tipo proliferativo, di deplezione, di sostituzione; si possono evidenziare inoltre anomalie vascolari o ulteriori condizioni patologiche (traumi, infezioni, infiammazioni, biomeccanica alterata o altre condizioni).

Visualizzazione del midollo nelle sequenze RM:

T1 midollo rosso: ipointenso, ma iperintenso rispetto al muscolo

T1 midollo giallo: iperintenso (uguale al segnale del tessuto adiposo sottocutaneo) T2 midollo rosso: leggermente iperintenso rispetto al muscolo

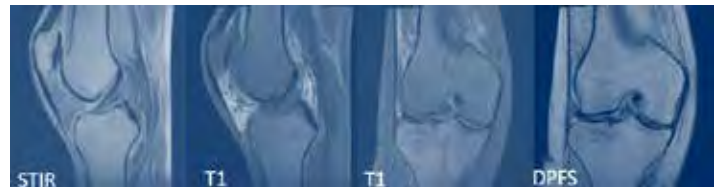
T2 midollo giallo: iperintenso rispetto al muscolo da isointenso a leggermente ipointenso rispetto al tessuto sottocutaneo STIR midollo rosso: iperintenso; STIR midollo giallo: saturo

T1 con contrasto: il midollo osseo normale negli adulti non presenta significativo enhancement se non in condizioni patologiche; nel neonato può presentare enhancement.

La conversione del midollo osseo cambia in relazione all'età: nell'adulto il midollo rosso è limitato allo scheletro assiale (colonna vertebrale, sterno, costole, bacino, cranio) e alle metafisi prossimali dei femori e degli omeri.

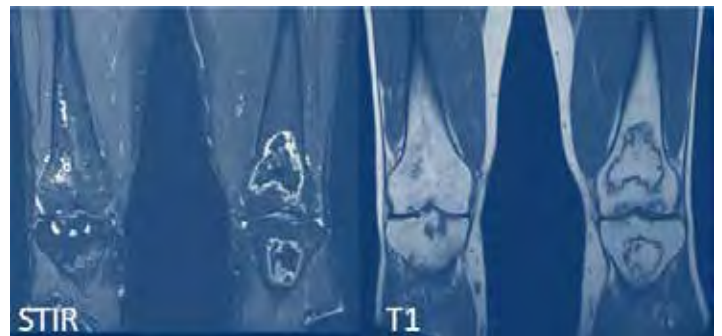


Esempio di alterazione di segnale del midollo osseo in donna di 25 anni erroneamente interpretata come patologia infiammatoria; la biopsia TC guidata ha dato un risultato di midollo osseo normale.



Paziente di 33 anni con anoressia e disturbi della personalità. L'esame RM dimostra alterazioni del grasso intramidollare con dubbio di problema tecnico. In realtà questo è un quadro tipico denominato "effetto Flip-Flop" e si verifica in presenza di importante deplezione del tessuto adiposo.

Paziente di 37 anni affetto da linfatica cronica in terapia con corticosteroidi. L'esame RM evidenzia "anello" ad aspetto serpiginoso iperintenso in STIR ed ipointenso in T1 dovuto al tessuto di granulazione e a alla sclerosi.



In relazione a tali esempi l'imaging RM risulta altamente sensibile nel rilevare le alterazioni del segnale del midollo osseo, quindi di elevata importanza diagnostica.

## FRAGILITÀ OSSEA E DANNO MICROVASCOLARE IN UNA POPOLAZIONE AFFETTA DA SCLEROSI SISTEMICA

I. Carlino, C. Mondillo, A. Al Refaie, G. Manzana, S. Pierguidi, S. Bisogno, S. Gonnelli, C. Caffarelli

UOC Medicina Interna e della Complessità, Dipartimento di Scienze mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

La Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia infiammatoria del tessuto connettivo a patogenesi autoimmunitaria, con lesioni vascolari di tipo proliferativo ed obliterativo dei piccoli vasi arteriosi del derma, del sottocutaneo e dello stroma connettivale, con iperproduzione ed accumulo di fibre collagene. La malattia è altamente variabile nelle sue presentazioni cliniche e nel grado di coinvolgimento d'organo; tuttavia, in tutti i casi è presente il fenomeno di Raynaud. Basandosi sull'estensione dell'interessamento cutaneo, la SSc può essere distinta in una forma diffusa (SSc diffusa) ed in una limitata (SSc limitata). Quest'ultima viene anche definita con il termine di sindrome CREST (calcinosis, Raynaud's phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, teleangiectasias). Numerosi studi hanno indagato il rapporto tra Sclerosi Sistemica e sistema muscolo-scheletrico. In particolare, studi hanno dimostrato una riduzione della densità minerale ossea (BMD) e una maggiore incidenza di osteoporosi e fratture da fragilità in soggetti affetti da sclerodermia. Ciò può essere dovuto a diversi fattori, tra lo stato infiammatorio cronico, uso di farmaci corticosteroidi e immunosoppressori (comuni nella gestione della sclerosi sistemica), l'immobilità ed i cambiamenti ormonali associati alla malattia. Sono state studiate 76 pazienti della popolazione dell'Area Senese con un'età compresa tra i 35 e gli 80 anni (età media  $63.6 \pm 13.7$  anni) afferite all'ambulatorio della Scleroderma Unit dell'A.O.U. Senese per sottoporsi ad una valutazione specialistica. Alle pazienti è stato chiesto di sottoporsi ad una Densitometria Ossea con metodica DXA a livello lombare (BMD-LS) e femorale (collo femorale: BMD-FN, femore totale: BMD-FT). In tutti abbiamo altresì valutato la calcemia, la fosforemia, creatinina, fosfatasi alcalina, il paratormone, la 25-idrossi-vitamina D. La presenza di fratture vertebrali è stata valutata dalla documentazione clinica del paziente durante la visita e raccogliendo i dati radiografici presenti nell'archivio del sistema informatico dell'A.O.U. Senese. Abbiamo considerato le radiografie del

Rachide Dorso-Lombo-Sacrale, le radiografie del Torace in proiezione Latero-Laterale, la TC Total Body e la RM del Rachide. Per ciascun paziente è stato riportato il numero e la severità delle fratture vertebrali seguendo il metodo di Genant. In tutti i pazienti sono stati misurati i parametri di funzionalità respiratoria, in particolare il diffusion lung CO (DLCO) ed è stata effettuata la videocapillaroscopia periungueale e rilevate le alterazioni capillaroscopiche specifiche osservabili nei pazienti con SSc (early, active, late patterns). Trentanove pazienti (51.3%) erano affetti da SSc limitata, mentre 37 pazienti (48.7%) da SSc diffusa. I valori di BMD sono risultati ridotti nei pazienti con SSc diffusa rispetto a quelli con SSc limitata, raggiungendo la significatività statistica solo a livello del femore totale ( $p < 0.05$ ). La percentuale di pazienti affetti da sclerodermia che presentavano fratture da fragilità era simile nei due fenotipi clinici (29.0% vs 35.9%). I pazienti con SSc diffusa hanno mostrato valori di Vitamina D e di DLCO% ridotti rispetto ai pazienti con SSc limitata senza però raggiungere la significatività statistica. Suddividendo la popolazione in base ai pattern ottenuti all'esame capillaroscopico, abbiamo osservato come il "late patterns" presenti valori ridotti di DLCO%, dei livelli sierici di Vitamina D e dei valori di BMD. Tale andamento si verificava sia nei pazienti con la forma SSc limitata che SSc diffusa.

In conclusione, i dati evidenziano come l'interessamento scheletrico rappresenti una complicanza frequente nei pazienti affetti da sclerodermia in entrambi i fenotipi. La maggior compromissione clinica sembra essere il determinante principale della compromissione ossea. Pertanto, nei pazienti con sclerodermia dovrebbe essere raccomandata una valutazione dello stato osseo che potrebbe contribuire ad iniziare precocemente un trattamento farmacologico e ridurre le conseguenze cliniche.

# PROTESI TOTALE DI GINOCCHIO E MASTOCITOSI SISTEMICA: CASE REPORT

L. Brugiaferri, M. Ciuffreda, E. Pisello, S. Sorrenti, J. Silvestri, D. Pigliapoco, A. Amanti, R. Bracco, D. Galante, D. Aucone, C. Piangatelli

ARTID Univpm – Ancona, ARTID Ospedale E. Profili - Fabriano, Ortopedia e Traumatologia Ospedale E. Profili – Fabriano, ARTID Ospedale G. Tatarella - Cerignola

## Background

Protesi totale di ginocchio:

L'indicazione principale alla protesi totale di ginocchio è l'artrosi sintomatica di grado severo, che abbia un impatto rilevante sulla qualità della vita. La protesi totale di ginocchio è un intervento in grado di ridurre il dolore e migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da gonartrosi avanzata.

-Mastocitosi sistemica:

La Mastocitosi sistemica deriva dalla proliferazione clonale di mastociti anormali e aberranti in vari organi e tessuti, con o senza coinvolgimento della pelle. Le manifestazioni cliniche sono eterogenee e vanno da forme prevalentemente cutanee a forme più gravi caratterizzate da reazioni anafilattiche. La diagnosi è biotipica e supportata da indagini ematochimiche e immunomolecolari.

## Case report

In questo case report viene descritta la gestione anestesiológica e chirurgica di un intervento di protesi totale di ginocchio in una paziente di 76 anni con diagnosi di Mastocitosi Sistemica indolente.

Dall'anamnesi patologica remota risultava uno shock anafilattico dovuto a puntura di vespa, cardiopatia ischemica, ipertensione, dislipidemia, ipotiroidismo, fibromialgia, sindrome ansioso depressiva. Inoltre, la paziente riferiva un'intolleranza ai FANS.

Prima di iniziare l'intervento, la paziente è stata sottoposta a profilassi per endocardite infettiva (in quanto portatrice di bicuspidia aortica) e premedicazione suggerita dal consulente allergologo (composta da Prednisone 50 mg, Clorfenamina 10 mg e Ranitidina 100 mg, sostituita quest'ultima con Pantoprazolo 40 mg per indisponibilità dell'anti-H2).

Si è optato per un'anestesia locoregionale con esecuzione di un blocco del plesso lombare single shot in modalità eco-assistita somministrando Mepivacaina 300 mg con Epinefrina (formulazione 10 mg/5 mcg/ml) e Desametasone 4 mg e successivo posizionamento di catetere perineurale con pompa elastomerica infondendo 300 mg di Mepivacaina in 200 ml di NaCl con l'aggiunta di 4 mg di Desametasone ad una velocità di 4 ml/h per una copertura del dolore post-operatorio di almeno 48 ore. Infine, è stata eseguita un'anestesia subaracnoidea con 12 mg di Bupivacaina 1% a livello di L4-L5.

Passando, invece, alla gestione ortopedica si è scelto un sistema di artroprotesi totale di ginocchio cementata, anallergica e nichel-free. Sebbene la paziente, infatti, non avesse un'anamnesi positiva per

reazione avverse al metallo si è considerato la Mastocitosi Sistemica come fattore predisponente.

Si è optato per un accesso paratuleo mediale e le componenti sono state posizionate seguendo un allineamento meccanico. L'intervento è stato eseguito senza laccio ischemico per assicurare un'accurata emostasi e il tourniquet è stato gonfiato solo per il tempo minimo a garantire l'adeguata cementazione delle componenti. Si è utilizzato l'acido tranexamico sia per via endovenosa sia a livello locale una volta serrata la capsula, mentre non si è ricorsi al drenaggio articolare. Al termine della procedura è stata applicata una medicazione avanzata rappresentata da un cerotto a base di idrocolloide e idrofibra, che è stata mantenuta fino a desutura.

La paziente non aveva mostrato in passato segni di reazione allergica ad anestetici locali per cui si è ritenuta sicura l'infiltrazione del sito chirurgico con anestetico combinato ad adrenalina.

Dopo l'intervento, al fine di ridurre il sanguinamento, l'arto è stato posizionato in flessione a circa 70° per circa 2 ore. Il protocollo antalgico nel postoperatorio ha garantito alla paziente mobilizzazione e deambulazione precoci sin dal primo giorno postoperatorio.

Dopo 5 giorni dall'intervento la paziente ha raggiunto i milestone fisioterapici previsti ed è stata ritenuta dimissibile in sicurezza presso una struttura di riabilitazione intensiva.

## Conclusioni

In accordo con le disposizioni più recenti in materia di gestione di procedure invasive nella Mastocitosi, dal punto di vista anestesiológico si è indagata la presenza di fattori scatenanti per attivazione mastocitaria; si sono monitorati i parametri vitali, la temperatura corporea ed è stata somministrata una terapia profilattica per ridurre i fattori di stress non farmacologici e il conseguente rischio di anafilassi intraoperatoria; si sono preferite tecniche di anestesia regionale e il ricorso ad un minor numero di farmaci rispetto all'anestesia generale, riducendo così il rischio di degranulazione acuta; si è evitato l'uso di farmaci istamino-liberatori per prevenire reazioni istamino-indotte.

D'altra parte, dal punto di vista ortopedico, si sono presi i dovuti accorgimenti al fine di limitare lo stress chirurgico e di prevenire eventuali reazioni anafilattiche. Infatti, si è eseguita un'accurata emostasi coadiuvata dall'utilizzo di acido tranexamico (sia sistemico che locale), si è evitato l'uso di drenaggio articolare, si è limitato l'uso del tourniquet e si è ricorsi ad una protesi anallergica e nichel-free.



# RUOLO DI SIRT1, NOX4 E IRISINA NELLE PATOLOGIE MUSCOLOSCHIELETRICHE ETÀ-CORRELATE: UNA NUOVA PROSPETTIVA PER CONTRASTARE L'INVECCHIAMENTO CELLULARE

A. Falvino<sup>1</sup>, I. Cariatì<sup>2</sup>, R. Bonanni<sup>1</sup>, B. Gasperini<sup>1</sup>, A. Chiavoghilefu<sup>3</sup>, U. Tarantino<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Biomedicina e Prevenzione, Università degli Studi di Roma Tor Vergata; <sup>2</sup>Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università degli Studi di Roma Tor Vergata; <sup>3</sup>Dipartimento di Ortopedia e Traumatologia, Fondazione "Policlinico Tor Vergata"

I disordini muscoloscheletrici rappresentano una condizione debilitante che affligge sempre di più la popolazione anziana, evidenziando la necessità di comprendere i meccanismi fisiopatologici sottostanti. Diversi mediatori molecolari giocano un ruolo chiave nel processo di invecchiamento che caratterizza l'osteoartrite e l'osteoporosi, regolando la senescenza cellulare, lo stress ossidativo e l'accorciamento dei telomeri. Tra questi, la Sirtuina 1 (SIRT1) è nota per promuovere la longevità e mediare gli effetti della restrizione calorica, con benefici rilevanti in numerose patologie. In particolare, SIRT1 è fondamentale per il corretto sviluppo del sistema muscoloscheletrico e la sua delezione provoca marcati difetti di mineralizzazione, determinando l'insorgenza di patologie osteo-articolari [1]. I meccanismi attraverso cui SIRT1 esercita la propria azione non sono ancora stati completamente chiariti. Tuttavia, è stato recentemente suggerito che l'irisina, una mioquina prodotta in risposta all'esercizio fisico, potrebbe giocare un ruolo chiave nell'attivazione di SIRT1, contribuendo a rallentare l'invecchiamento cellulare [2]. Inoltre, i benefici di SIRT1 potrebbero dipendere da una riduzione dello stress ossidativo mediante la regolazione di NOX4, importante produttore di specie reattive dell'ossigeno nel sistema muscoloscheletrico [3]. Sulla base di tali evidenze, lo scopo del presente studio è stato quello di indagare il pattern di espressione dell'irisina, SIRT1 e NOX4 nei tessuti osseo, muscolare e cartilagineo di pazienti con osteoartrite e osteoporosi al fine di individuare potenziali strategie per contrastare le patologie muscoloscheletriche età-correlate.

Sono stati arruolati 5 pazienti con osteoporosi e 5 con osteoartrite sottoposti ad artroplastica d'anca per frattura da fragilità o coxartrosi, rispettivamente. La classificazione dei pazienti è stata effettuata dopo un'attenta valutazione clinica e strumentale. Durante l'intervento chirurgico, da ciascun paziente sono state prelevate biopsie di tessuto osseo, muscolare e cartilagineo, successivamente utilizzate per analisi istologiche, morfometriche e di immunohistochimica. La valutazione

clinica e strumentale ha evidenziato valori di T-Score significativamente più bassi nei pazienti con osteoporosi, mentre non sono state riscontrate differenze significative per l'età. L'analisi morfologica e morfometrica ha mostrato un minore volume osseo, un minore spessore trabecolare e una maggiore separazione trabecolare nel tessuto osseo dei pazienti osteoporotici, rispetto ai pazienti osteoartrosici. Anche a livello muscolare e cartilagineo, sono state riscontrate marcate alterazioni tra i due gruppi sperimentali, valutate mediante atrofia delle fibre muscolari e presenza di condrociti ipertrofici. Interessante, l'analisi immunohistochimica ha evidenziato differenze nel pattern di espressione dei tre mediatori, con un maggior numero di cellule positive per NOX4 e una minore presenza di cellule positive per irisina e SIRT1. In conclusione, l'invecchiamento cellulare che caratterizza i disordini muscoloscheletrici età-correlati, potrebbe dipendere da un'alterazione nel pattern di espressione di SIRT1 e NOX4. Interessante, una associazione positiva è stata osservata tra i livelli di espressione di SIRT1 e di irisina, suggerendo quest'ultima come potenziale mediatore degli effetti benefici di SIRT1 nei tessuti muscoloscheletrici.

[1] Almeida M, Porter RM. Sirtuins and FoxOs in osteoporosis and osteoarthritis. *Bone*. 2019 Apr;121:284-292. doi: 10.1016/j.bone.2019.01.018. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30738214; PMCID: PMC6812652.

[2] Sánchez B, Muñoz-Pinto MF, Cano M. Irisin enhances longevity by boosting SIRT1, AMPK, autophagy and telomerase. *Expert Rev Mol Med*. 2022 Dec 12;25:e4. doi: 10.1017/erm.2022.41. PMID: 36503597; PMCID: PMC9884770

[3] Schröder K. NADPH oxidases in bone homeostasis and osteoporosis. *Free Radic Biol Med*. 2019 Feb 20;132:67-72. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.08.036. Epub 2018 Sep 3. PMID: 30189265.

# TRATTAMENTO CON ROMOSUZUMAB IN UNA PAZIENTE CON OSTEOGENESI IMPERFETTA DI TIPO 1

F. Giusti<sup>1,2</sup>, F. Marini<sup>2</sup>, M. L. Brandi<sup>1,3</sup>

*Professore Associato di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, Firenze  
Unità Malattie Metabolismo Minerale ed Osseo, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze*

L'osteogenesi imperfetta (OI) è caratterizzata da mineralizzazione difettiva dello scheletro e conseguente incrementata fragilità ossea e suscettibilità alle fratture. Ad oggi sono state descritte 22 diverse forme cliniche, con presentazione e severità clinica variabili, e causate da mutazioni su geni diversi. Circa l'80% dei casi di osteogenesi imperfetta sono causati da mutazioni inattivanti nei due geni (COL1A1 e COL1A2) che codificano le catene alfa 1 e alfa 2 della molecola di collagene tipo 1, il principale componente proteico della matrice extracellulare dell'osso. Attualmente non esiste una terapia specifica per la OI, le terapie utilizzate sono di tipo sintomatico, atte ad alleviare la sintomatologia, rallentare il decorso di malattia e prevenire/posticipare le conseguenze più gravi. I pazienti affetti da OI necessitano di supplementazione di calcio e vitamina D per sopperire alla carenza di queste due molecole. La terapia standard, soprattutto per le forme più severe (multiple fratture da fragilità), consiste nella somministrazione di bisfosfonati per ridurre il riassorbimento osseo, che non sono, tuttavia, in grado di curare la patologia. Riportiamo il caso di una paziente di sesso femminile con diagnosi di osteogenesi imperfetta di tipo I e mutazione germinale eterozigote del gene COL1A1 (c.1821+1G>A introne 7, variante patogena che altera lo splicing), La paziente riportava una storia clinica di fratture multiple da fragilità, in assenza di trauma o da trauma minimo, a partire dall'infanzia. Una prima valutazione DXA effettuata all'età di 21 anni ha evidenziato uno T-score lombare e del collo femore ridotto, su entrambi i siti ossei (-1,9 e -1,4 rispettivamente), rispetto ai corrispondenti valori di normalità per sesso ed età dell'età. La storia clinica di fratture da fragilità e la presenza di sclere blu ha fatto propendere per una diagnosi clinica di OI all'età di 31 anni, quando è giunta per la prima volta alla nostra attenzione. Diagnosi confermata l'anno successivo dalla positività al test genetico COL1A1. La valutazione DXA a 32 anni mostrava un T-score di -2.6 a livello lombare e di -3.3 a livello del collo del femore. La paziente iniziava quindi un trattamento con acido zoledronico per 18 mesi (2 iniezioni a 0 e 6 mesi) che portava ad un miglioramento dei valori di BDM (T-score -2.5 e -2.1). Al termine dei 18 mesi iniziava un trattamento con teriparatide per 9 mesi seguito da 3 mesi di denosumab e poi ulteriori 3 mesi di teriparatide al termine dei quali la valutazione DXA a livello delle vertebre lombari e del collo del femore risultava in un T-score di -1.8 e -1.7. In conseguenza di ciò,

la paziente continuava la terapia per ulteriori due anni, con ciclo annuale di: 3 mesi teriparatide, 6 mesi di denosumab e 3 mesi di teriparatide. Al termine del primo anno di terapia il T-score lombare era -1.7 e quello femorale -1.1; al termine del secondo anno -1.6 e -1.4. A questo è seguito un trattamento di 18 mesi con denosumab, al termine del quale il T-score lombare era -1.5 e quello femorale -1.2. Successivamente viene trattata con 6 mesi di abaloparatide seguiti da 24 mesi di terapia combinata con abaloparatide e denosumab un ciclo come segue: 6 mesi di abaloparatide, 12 di denosumab e 6 mesi di abaloparatide, al termine dei quali il T-score lombare era -1.1 e quello femorale -1.3. Nonostante l'evidente miglioramento a livello densitometrico e l'assenza di nuove fratture dall'inizio delle terapie antifratturative la paziente lamentava dolori muscolo articolari a volte invalidanti. Tali dolori si riducevano solo in parte durante il trattamento con farmaci anabolici. Pertanto viene deciso di iniziare una terapia con romosozumab in dosaggio dimezzato rispetto a quello previsto per l'osteoporosi per un periodo di 24 mesi. La paziente ha eseguito un accurato screening cardiovascolare prima di iniziare la terapia e non si sono presentati eventi avversi cardiovascolari durante il periodo di trattamento. Durante tale trattamento non si sono presentate nuove fratture e si è assistito ad un netto miglioramento della sintomatologia dolorosa, arrivando alla scomparsa dei sintomi (valutata tramite specifici questionari somministrati all'inizio della terapia, a 12 mesi e a 24 mesi). Questo ha comportato per la nostra giovane paziente un notevole miglioramento della sua qualità di vita generale, permettendole di svolgere attività che negli anni precedenti le erano precluse. A livello densitometrico abbiamo assistito ad una stabilità a livello femorale (T-score -1.3) ed un ulteriore miglioramento a livello lombare (T-score -0,8). La paziente ha anche eseguito all'inizio della terapia e a 24 mesi HRpQCT mostrando un miglioramento dei parametri qualitativi dell'osso trabecolare. Il trattamento dell'OI non è di facile gestione, i farmaci che comunemente vengono utilizzati per il trattamento dell'osteoporosi correlata e per ridurre il rischio fratturativo di tale patologia, sono i bisfosfonati, il Denosumab, l'ormone paratiroideo sintetico. In alcuni casi queste terapie presentano degli svantaggi nella loro efficacia relativamente debole e nella mancanza di effetti in alcuni pazienti, pertanto la terapia con Romosozumab potrebbe essere un'ulteriore alternativa in attesa di una terapia specifica.

# EFFICACIA DELLA CRIOLTRASUONOTERAPIA NEL RECUPERO PRECOCE DI CALCIATORI CON DISTORSIONE ACUTA DI CAVIGLIA: PILOT RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

C. Covelli<sup>1</sup>, N. Marotta<sup>2,3</sup>, L. Lippi<sup>4,5</sup>, V. Ammendolia<sup>1</sup>, R. Spanò<sup>1,6</sup>, A. Reggiani<sup>7</sup>, M. T. Inzitari<sup>1</sup>, M. Invernizzi<sup>4,5</sup>, A. de Sire<sup>1,3</sup>, A. Ammendolia<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro; <sup>2</sup>Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro; <sup>3</sup>Research Center on Musculoskeletal Health, MusculoSkeletalHealth@UMG, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro; <sup>4</sup>Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara; <sup>5</sup>Dipartimento Attività Integrate Ricerca e Innovazione (DAIRI), Azienda Ospedaliera Nazionale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; <sup>6</sup>Medicina Fisica e Riabilitativa, Istituto S. Anna Crotona, Crotona; <sup>7</sup>Medicina Fisica e Riabilitativa, Casa di Cura "La Madonnina", Milano.

**Introduzione.** Gli infortuni della caviglia sono molto diffusi negli sport, professionistici e amatoriali; il meccanismo tipico di lesione è rappresentato dalla combinazione di flessione plantare con inversione del piede. Di solito, questo determina menomazioni della caviglia, con una lacerazione incompleta di uno o più legamenti, che potrebbero essere trattate in modo conservativo [1]. Nonostante le distorsioni laterali acute della caviglia siano lesioni comuni tra gli atleti, le strategie di trattamento ottimale per il recupero funzionale sono ancora dibattute [2]. La crioultrasuonoterapia è una terapia fisica che basa il suo funzionamento sull'associazione di due tecniche terapeutiche, la crioterapia e l'ultrasuonoterapia, le quali, agendo in maniera sinergica, eludono le eventuali complicanze dell'effetto termico degli ultrasuoni nei traumi acuti e subacuti [3]. Nonostante ciò, ad oggi, nessuno studio ha caratterizzato il ruolo di una specifica terapia criogenica più ultrasuoni da parte di un singolo dispositivo, nella riabilitazione convenzionale di atleti con distorsione acuta della caviglia.

Pertanto, il nostro pilot randomized controlled trial mira a valutare l'impatto della terapia criogenica più ultrasuoni sul recupero a breve termine di giocatori di calcio con distorsioni laterali acute della caviglia.

**Metodi:** Abbiamo reclutato calciatori semiprofessionisti con distorsioni laterali acute della caviglia di grado I o II, i quali sono stati assegnati casualmente al gruppo sperimentale trattato con crioultrasuonoterapia combinata con terapia fisica convenzionale oppure al gruppo di controllo trattato con crioultrasuonoterapia sham combinata con terapia fisica convenzionale. Entrambi i gruppi hanno seguito lo stesso programma riabilitativo nella prima settimana: l'approccio iniziale consisteva in un sistema di steccatura sintetico per immobilizzazione articolare della caviglia interessata dalla distorsione, stampelle canadesi per facilitare il carico, massaggio drenante eseguito da un fisioterapista con esercizi propriocettivi progressivi. Durante le successive due settimane, i pazienti sono stati trattati con l'intervento sperimentale o simulato per un totale di n. 10 sedute a cadenza quotidiana (5 sedute a settimana). Il trattamento è stato eseguito da un fisioterapista esperto con un unico dispositivo per entrambi i gruppi di trattamento: questo dispositivo eroga contemporaneamente crioterapia e terapia ultrasuoni con lo stesso applicatore. Il gruppo sperimentale è stato sottoposto ad applicazione continua di crioultrasuonoterapia, con una temperatura di -2°C e una potenza di 1,8 watt/cm<sup>2</sup>. Al gruppo di controllo è stato somministrato un trattamento fittizio senza la somministrazione di terapia ad ultrasuoni e con l'utilizzo della sola sensazione percettibile di freddo, ma non al livello terapeutico della crioterapia. La sessione della durata di 40 minuti è stata così suddivisa in entrambi i gruppi: i primi 20 minuti dedicati al recupero della funzione articolare ed esercizi propriocettivi e i restanti 20 minuti per l'esecuzione di crioultrasuonoterapia per il

gruppo attivo o simulato. L'intensità del dolore e la disabilità legata alle disfunzioni della regione piede e caviglia sono state valutate attraverso la Numeric Rating Scale (NRS) e il Foot and Ankle Disability Index (FADI) con le seguenti tempistiche: prima dell'inizio del trattamento (T0), alla fine del trattamento (T1), un mese (T2) e due mesi (T3) dopo la fine del trattamento.

**Risultati:** Sono stati arruolati 25 calciatori semiprofessionisti con età media di 22,8 ± 12,6 anni. Di essi, 13 pazienti sono stati allocati nel gruppo sperimentale e 12 nel gruppo controllo. A fine trattamento (T1), sono state riportate differenze significative tra i gruppi in termini di sollievo dal dolore (NRS: 4.08 ± 1.29 vs. 5.87 ± 1.19; p = 0.003) e funzionamento fisico (FADI: 50.9 ± 10.3 vs. 38.3 ± 11.5; p = 0.021) a favore del gruppo trattato con crioultrasuonoterapia. Non sono state segnalate differenze significative tra i gruppi in termini di sollievo dal dolore a T2 (NRS: 3.29 ± 1.05 vs. 4.06 ± 1.37; p = 0.212) e a T3 (NRS: 2.78 ± 0.91 vs. 2.86 ± 1.37; p = 0.534). Non sono state segnalate differenze significative tra i gruppi in termini di funzionamento fisico a T2 (FADI: 79.9 ± 8.5 vs. 76.6 ± 11.2; p = 0.345) e a T3 (FADI: 96.6 ± 7.6 vs. 94.5 ± 7.1; p = 0.386).

**Conclusioni:** I risultati del nostro studio suggeriscono che la crioultrasuonoterapia combinata con la terapia fisica convenzionale possa favorire un migliore outcome accelerando il recupero e il ritorno precoce allo sport nei giocatori di calcio con distorsioni laterali acute della caviglia. Nonostante questo studio fornisca preziose intuizioni sui potenziali benefici della crioultrasuonoterapia, ulteriori indagini con un campione maggiore e un follow-up più lungo sono necessari per convalidare e ottimizzare l'applicazione e le modalità di questo agente fisico nella gestione delle lesioni alla caviglia.

## Bibliografia:

1. McGovern RP, Martin RL. Managing ankle ligament sprains and tears: current opinion. J Sports Med. 2016 Mar 2;7:33-42. doi: 10.2147/OAJSM.S72334.
2. de Sire A, Marotta N, Lippi L, Scaturro D, Farì G, Liccardi A, Moggio L, Letizia Mauro G, Ammendolia A, Invernizzi M. Pharmacological Treatment for Acute Traumatic Musculoskeletal Pain in Athletes. Medicina (Kaunas). 2021 Nov 5;57(11):1208. doi: 10.3390/medicina57111208.
3. Ammendolia A, de Sire A, Lippi L, Ammendolia V, Spanò R, Reggiani A, Invernizzi M, Marotta N. Cryo plus Ultrasound Therapy, a Novel Rehabilitative Approach for Football Players with Acute Lateral Ankle Injury Sprain: A Pilot Randomized Controlled Trial. Sports (Basel). 2023 Sep 9;11(9):180. doi: 10.3390/sports11090180.

# IMPATTO DI NUTRACEUTICI E INTEGRATORI ALIMENTARI SULLE MODIFICHE MITOCONDRIALI IN SOGGETTI ANZIANI: A SYSTEMATIC REVIEW

A. Folli<sup>1,2</sup>, L. Lippi<sup>1,3</sup>, F. Uberti<sup>4</sup>, A. Turco<sup>1</sup>, C. Curci<sup>5</sup>, F. d'Abrosca<sup>1</sup>, A. de Sire<sup>6,7</sup>, M. Invernizzi<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze della Salute, Università del Piemonte Orientale, Novara; <sup>2</sup>Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Riabilitazione, Azienda Ospedaliera "SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria; <sup>3</sup>Dipartimento Attività Integrate Ricerca e Innovazione (DAIRI), Azienda Ospedaliera Nazionale SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria; <sup>4</sup>Laboratorio di Fisiologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara; <sup>5</sup>Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Neuroscienze, ASST Carlo Poma, Mantova; <sup>6</sup>Medicina Fisica e Riabilitativa, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro; <sup>7</sup>Research Center on Musculoskeletal Health, MusculoSkeletalHealth@UMG, Università degli Studi "Magna Graecia" di Catanzaro, Catanzaro

**Introduzione.** La funzione mitocondriale è un aspetto cruciale nella ricerca scientifica riguardante l'invecchiamento cellulare; essa, infatti, declina durante l'invecchiamento, in associazione all'insorgenza di alterazioni morfologiche mitocondriali [1]. Nel contesto dell'approccio multidisciplinare per contrastare l'invecchiamento [2], i nutraceutici e gli integratori alimentari hanno suscitato un notevole interesse negli ultimi anni a causa delle loro potenziali interazioni con la rete mitocondriale [3]. Ad oggi, non risulta chiara la letteratura scientifica in merito al ruolo che i diversi nutraceutici possano avere per le modifiche a livello mitocondriale nell' "healthy aging". Pertanto, obiettivo della nostra systematic review è stato valutare gli effetti di diversi integratori alimentari sulle modifiche mitocondriali in soggetti anziani.

**Metodi.** il 22 febbraio 2022, PubMed, Scopus, Web of Science e Cochrane sono stati sistematicamente ricercati fin dall'inizio per studi randomizzati e controllati (RCT, randomized controlled trial). Secondo il modello PICO, abbiamo considerato: partecipanti, anziani sani (con età >60 anni); intervento, nutraceutici e integratori alimentari; confronto, qualsiasi trattamento o anche placebo o assenza di trattamento; outcome: modifiche mitocondriali valutate da alterazioni plasmatiche o biopsie tissutali, ovvero: (a) capacità ossidativo mitocondriale; (b) capacità antiossidante mitocondriale; (c) volume mitocondriale; (d) capacità bioenergetica mitocondriale; (e) trascrittoma mitocondriale. Abbiamo incluso solo studi randomizzati, pubblicati in peer-review su riviste internazionali. I criteri di esclusione erano: (a) la lingua diversa dall'inglese; (b) disegno di studio diverso dagli RCT; (c) documenti riguardanti modelli animali; (d) partecipanti con patologie metaboliche, cardiovascolari, polmonari; (e) altri trattamenti come intervento principale. Per la valutazione della qualità è stata utilizzata la scala Jadad. Il protocollo di studio è stato realizzato prima dell'inizio dello studio ed è stato sottoposto al registro prospettico internazionale delle revisioni sistematiche (PROSPERO; registration number: CRD42022313118).

**Risultati.** Complessivamente sono stati identificati e sottoposti a screening 8489 record fino all'inclusione di 6 rct. Nella revisione sistematica sono stati inclusi un totale di 201 anziani sani (l'età media variava da 67,0 ± 1,0 anni a 76,0 ± 5,6 anni). Gli integratori alimentari valutati erano nitrato di sodio, acidi grassi polinsaturi N-3, acqua ricca di idrogeno, riboside di nicotinammide, urolitina A e proteine del siero di latte in polvere. Questa revisione ha incluso un totale di sei studi, e

ha rilevato effetti positivi significativi su diverse funzioni mitocondriali. Ad esempio, l'assunzione di acidi grassi polinsaturi n-3 (n-3 PUFA) ha dimostrato di migliorare in modo significativo la capacità mitocondriale ossidativa (p<0.05). Allo stesso modo, il nitrato di sodio, un altro nutraceutico, ha mostrato effetti positivi significativi nell'aumentare l'attività antiossidante mitocondriale (p<0.05). Inoltre, composti come il ribosio di nicotinamide, l'urolitina A e le proteine del siero di latte hanno dimostrato di migliorare in modo significativo la capacità bioenergetica mitocondriale (p<0.05). Anche le modifiche nel trascrittoma mitocondriale sono state evidenziate come positive, in particolare con l'assunzione di n-3 PUFA (p<0.05). Sono stati riportati effetti positivi in termini di capacità ossidativa e antiossidante mitocondriale, volume, capacità bioenergetica e trascrittoma mitocondriale basati sugli integratori nutrizionali. La valutazione della qualità degli studi ha sottolineato che tutti gli studi inclusi erano di buona qualità.

**Conclusioni.** Alla luce dei risultati di questa systematic review di RCT, si può dichiarare che i micronutrienti contenuti in nutraceutici e integratori alimentari possono svolgere un ruolo chiave nel soggetto anziano, in particolar modo se in combinazione con esercizio fisico. Allo stesso tempo, va sottolineato che ulteriori studi sono necessari per approfondire la nostra comprensione delle interazioni complesse tra nutraceutici, attività fisica e mitocondri, e le loro implicazioni nella salute muscolo-scheletrica e in generale nell'healthy aging.

## Bibliografia:

1. Bratic A, Larsson NG. The role of mitochondria in aging. *J Clin Invest.* 2013 Mar;123(3):951-7. doi: 10.1172/JCI64125.
2. Gurău F, Baldoni S, Prattichizzo F, Espinosa E, Amenta F, Procopio AD, Albertini MC, Bonafè M, Olivieri F. Anti-senescence compounds: A potential nutraceutical approach to healthy aging. *Ageing Res Rev.* 2018 Sep;46:14-31. doi: 10.1016/j.arr.2018.05.001. E
3. Lippi L, Uberti F, Folli A, Turco A, Curci C, d'Abrosca F, de Sire A, Invernizzi M. Impact of nutraceuticals and dietary supplements on mitochondria modifications in healthy aging: a systematic review of randomized controlled trials. *Ageing Clin Exp Res.* 2022 Nov;34(11):2659-2674. doi: 10.1007/s40520-022-02203-y.

# GRAVE DEFORMITÀ MULTIPLANARE DEGLI ARTI INFERIORI IN UN ADOLESCENTE AFFETTO DA OSTEOGENESI IMPERFETTA – PLANNING E TRATTAMENTO

E. Verme<sup>1</sup>, A. Zanardi<sup>2</sup>, G. Cucca<sup>2</sup>, G. Beltrami<sup>2</sup>, Y. Volpe<sup>3</sup>, S. Lazzeri<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Ortopedia e Traumatologia AOU-Careggi Firenze; <sup>2</sup> Ortopedia e Traumatologia Pediatrica IRCCS Meyer Firenze; <sup>3</sup> Ingegneria industriale Università di Firenze;

<sup>4</sup> Ortopedia e Traumatologia Pediatrica Ospedale Santa Chiara Trento

**Introduzione:** La gestione e il trattamento chirurgico dei pazienti con osteogenesi imperfetta (OI) richiedono tecniche e strumenti dedicati per correggere le deformità e consentire la verticalizzazione e la deambulazione. Il tasso di complicanze è maggiore rispetto ai pazienti non affetti da OI.

**Materiali e metodi:** Caso di un undicenne giunto alla nostra osservazione per una frattura diafisaria del femore sinistro insorta durante gattonamento in paziente mai verticalizzato e con gravi deformità multiplanari a carico di tutti i segmenti degli arti inferiori. Si è deciso per trattamento della frattura e contestualmente la correzione simultanea delle altre deformità.

Con supporto ingegneristico si sono processate le immagini DICOM con il software Mimics Materialise® e con il vincolo primario della lunghezza dei vasi arteriosi maggiori, si procede alla ricostruzione 3D e alla modellizzazione e pianificazione CAD in ambiente Geomagic Design X®. Il modello ottenuto è stato stampato in 3D e utilizzato per riprodurre fisicamente la procedura.

**Risultati:** La correzione è stata eseguita in due tempi: un primo tempo con osteotomia correttiva femore sinistro (fratturato) e sintesi con

chiodo endomidollare telescopico e placca, osteotomia di tibia e perone controlaterale e sintesi della tibia con sistema Telescopico Intramedullare e del perone con placca. Gesso pelvipodalico bilaterale postoperatorio. Secondo tempo speculare per i segmenti residui dopo 45 giorni.

La correzione ha permesso, dopo un periodo di immobilizzazione, di iniziare il percorso riabilitativo intensivo, presso centri dedicati, volto prima alla verticalizzazione e successivamente all'inizio della deambulazione con specifici ausili

**Discussione:** La disponibilità di tecnologia CAD e stampa 3D ha permesso un'accurata pianificazione e visualizzazione fisica preoperatoria di una difficile ricostruzione.

**Conclusioni:** La disponibilità di tecnologia 3D e la maggiore consapevolezza delle sue potenzialità sono di valido aiuto nella programmazione di ricostruzioni complesse. I centri ortopedici che eseguono ricostruzioni avanzate dovrebbero dotarsi di apposite collaborazioni ingegneristiche. Bisogna poi affidarsi a centri riabilitati dedicati per la gestione complessa di questi pazienti.

# TRABECULAR BONE SCORE (TBS) E RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTY SPECTROMETRY (REMS) IN PAZIENTI AFFETTI DA OSTEOGENESI IMPERFETTA: STUDIO CROSS-SECTIONAL

<sup>1</sup>C. Mondillo, <sup>1,2</sup>A. Al Refaie, <sup>1</sup>A. Versienti, <sup>1</sup>G. Manasse, <sup>1</sup>M. D. Tomai Pitinca, <sup>1</sup>S. Gonnelli, <sup>1</sup>C. Caffarelli

<sup>1</sup>UOC Medicina Interna e della Complessità, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; <sup>2</sup>S.O.C Medicina Interna 1, Ospedale San Giuseppe, Empoli

L'osteogenesi imperfetta è un gruppo eterogeneo di disordini genetici del tessuto connettivo, caratterizzato da fragilità ossea e aumentato rischio di frattura. L'originale classificazione di Sillence del 1979 suddivide l'OI in quattro forme sulla base di criteri clinici, radiografici e genetici. Questi quattro tipi, tutti autosomici dominanti, sono causati dalla mutazione dei geni COL1A1 e COL1A2. OI tipo I è la forma autosomica dominante più leggera e comune; OI tipo II, invece, è la forma letale in epoca perinatale, pertanto non si riscontra nell'adulto; L'OI tipo III è la forma severamente deformante; OI tipo IV ha un fenotipo intermedio tra il tipo I e III. Molti studi hanno riportato che nell'OI la microarchitettura ossea è marcatamente alterata, evidenziando come in questi pazienti lo spessore trabecolare così come lo spessore corticale sono ridotti con una maggiore porosità intracorticale. Tuttavia, la densità minerale ossea (BMD) misurata attraverso la metodica Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) è solo leggermente ridotta e talvolta addirittura aumentata. Inoltre, la misurazione della densità minerale ossea della colonna lombare è spesso resa difficile dalla presenza di alterazioni scheletriche come la frequente scoliosi e di fratture pregresse. Questi dati evidenziano che la DXA non è sempre in grado di riflettere la qualità ossea e la fragilità ossea negli individui con OI. Abbiamo condotto uno studio osservazionale retrospettivo caso-controllo con l'obiettivo di esaminare l'utilizzo della nuova metodica ad ultrasuoni, REMS (radiofrequency Echographic Multispectrometry) nella valutazione dello stato osseo nei pazienti affetti da osteogenesi imperfetta e di studiarne la correlazione con il TBS (trabecular bone score). In questo studio sono stati arruolati soggetti con diagnosi clinica o genetica di OI di tipo I, III o IV. I soggetti con tutte le cause secondarie di osteoporosi e con malattie infiammatorie sono stati esclusi dallo studio. Abbiamo classificato i pazienti affetti da OI sulla base della classificazione di Sillence. Per ciascun paziente, abbiamo raccolto una dettagliata anamnesi mirata alla storia di frattura (fratture intrauterine, localizzazione delle fratture,

ecc). In 41 soggetti affetti da Osteogenesi Imperfetta (20 maschi e 21 femmine) e 36 controlli sani abbiamo misurato la BMD (bone mineral density) a livello lombare e femorale usando la metodica DXA (dual-energy X ray absorptiometry). Per una migliore valutazione della microarchitettura ossea, abbiamo calcolato anche il trabecular bone score (TBS). Quest'ultimo è stato calcolato dalla scansione DXA a livello lombare, regolandolo per il BMI, mediante l'utilizzo del software TBS iNsignit in modo automatico, operatore indipendente. Inoltre negli stessi siti scheletrici sono state eseguite anche scansioni con metodica REMS. La BMD valutata sia con metodica DXA che con metodica REMS e il TBS sono risultati più bassi in tutti i siti nei soggetti con OI rispetto ai controlli sani. Tuttavia, un totale di 85.4% di pazienti avevano presentato almeno una frattura. Come previsto, i pazienti affetti da OI tipo III e IV hanno presentato una storia di fratture multiple. Suddividendo i pazienti con OI sulla base della classificazione di Sillence, non ci sono state differenze significative tra la BMD a livello lombare ottenute con metodica DXA nei soggetti con OI tipo I rispetto ai gruppi OI tipo III e IV. Al contrario, i pazienti con OI gruppo III e IV hanno presentato valori significativamente più bassi sia del TBS (trabecular bone score) che della BMD a livello lombare ottenuta con metodica REMS rispetto ai pazienti con OI tipo I. Nel nostro studio, la buona correlazione tra LS-BMD ottenuta mediante la metodica REMS e il TBS confermerebbe come la tecnica REMS potrebbe essere utilizzata per valutare altre qualità ossee rispetto alla BMD. Questa ipotesi è confermata dal fatto che, nel nostro studio, abbiamo osservato che i valori sia di TBS che di LS-BMD attraverso REMS erano significativamente più bassi nei pazienti OI tipo III e IV rispetto a quelli OI tipo I. I risultati di questo studio, mostrando una buona correlazione tra i valori di TBS e BMD ottenuta mediante metodica REMS, suggeriscono come la valutazione della densità minerale ossea e del rischio di frattura utilizzando la tecnologia REMS rappresenta uno strumento nuovo, utile e promettente nei pazienti con osteogenesi imperfetta.

# EFFETTO DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO SULLA DENSITA' MINERALE OSSEA E SULLE FRATTURE NEI PAZIENTI AFFETTI DA SARCOIDOSI: STUDIO LONGITUDINALE

<sup>1</sup>C. Mondillo, <sup>1,3</sup>A. Al Refaie, <sup>1</sup>A. Versienti, <sup>1</sup>G. Manasse, <sup>1</sup>L. Baldassini, <sup>2</sup>P. Cameli, <sup>2</sup>E. Bargagli, <sup>1</sup>S. Gonnelli, <sup>1</sup>C. Caffarelli

<sup>1</sup>UOC Medicina Interna e della Complessità, Dipartimento di Scienze mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; <sup>2</sup>UOC Malattie Respiratorie e Trapianto Polmonare, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; <sup>3</sup>S.O.C Medicina Interna 1, Ospedale San Giuseppe, Empoli

La sarcoidosi è una malattia infiammatoria cronica multisistemica caratterizzata dalla formazione di granulomi epitelioidi non necrotizzanti. Può colpire qualsiasi organo, anche se il polmone è l'organo maggiormente interessato. Meno comune è il coinvolgimento scheletrico, in particolare le lesioni possono infiltrare direttamente il tessuto osseo, causando un incremento del riassorbimento osseo. Sebbene lo scheletro sia raramente influenzato direttamente dalla malattia, la valutazione dello stato osseo è importante per diverse ragioni. E' noto come nei pazienti affetti da patologie polmonari per ogni frattura severa a carico del rachide dorsale, la capacità vitale si riduca dell'8-10%. Inoltre, la maggior parte dei pazienti affetti da sarcoidosi sono in trattamento con corticosteroidi, che rappresentano la principale causa di osteoporosi secondaria. Tuttavia, a tutt'oggi non conosciamo la reale prevalenza dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità nei pazienti affetti da sarcoidosi. Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare la prevalenza dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità al basale ed al follow up in pazienti affetti da sarcoidosi in trattamento farmacologico per l'osteoporosi. Sono stati studiati 76 pazienti (24 maschi e 52 femmine) con un'età compresa tra 40 e 80 anni (età media:  $59.5 \pm 10.5$  anni) affetti da sarcoidosi. Quaranta pazienti (età media:  $51.71 \pm 12.39$  anni) erano in trattamento con supplementi di calcio e vitamina D, mentre 36 pazienti (età media:  $53.23 \pm 11.46$  anni) in trattamento da più di 5 anni con farmaci antiosteoporosi e supplementi di calcio e Vitamina D. In tutti i pazienti abbiamo misurato la BMD a livello lombare (BMD-LS), e a livello femorale (collo femorale: BMD-FN, femore totale: BMD-FT) con metodica DXA. In tutti abbiamo valutato la calcemia, la fosforemia, la creatinina, la fosfatasi alcalina, il paratormone e la 25-idrossi-vitamina D. La presenza di fratture vertebrali è stata valutata dalla documentazione durante la visita e raccogliendo i dati radiografici presenti nell'archivio del sistema informatico. Abbiamo considerato le radiografie del Rachide Dorso-Lombo-Sacrale, le radiografie del Torace in proiezione Latero- Laterale, la TC Total Body, la RM del Rachide e la TC-PET. Per ciascun paziente è stato riportato il numero e la severità delle

fratture vertebrali seguendo il metodo di Genant. In tutti i pazienti affetti da sarcoidosi sono stati misurati i parametri di funzionalità respiratoria, in particolare capacità vitale forzata (FVC), volume espiratorio forzato al 1° secondo (FEV1) e il diffusion lung CO (DLCO). Inoltre è stata raccolta l'anamnesi patologica e farmacologica. I pazienti in trattamento con farmaci antiosteoporosi presentavano valori densitometrici compatibili con osteoporosi e osteopenia in numero maggiore rispetto al gruppo in trattamento con la sola supplementazione di calcio e vitamina D (25% e 61.1% vs 18% e 36.8%, rispettivamente). Inoltre, il 30% dei soggetti in trattamento con farmaci antiosteoporosi avevano una storia di fratture da fragilità, mentre tra i pazienti che assumevano solo calcio e vitamina D solo il 10% aveva una storia di frattura. Al follow up, i pazienti in terapia con farmaci antiosteoporosi hanno mostrato un incremento di BMD-LS (+3.7%) e di BMD-TH (+1.2%) rispetto al basale mentre a livello di BMD-FN i valori erano sostanzialmente invariati. Come atteso, nel gruppo di pazienti in trattamento con la sola supplementazione di calcio e vitamina D emergeva una riduzione della BMD a livello delle sottoregioni femorali (BMD-FN: -2.3 % e BMD-TH: - 4.6%) ed una stabilità dei valori della BMD a livello del rachide lombare. Il gruppo dei soggetti in terapia con farmaci antiosteoporosi durante il periodo di follow up presentava solo una frattura di femore da trauma efficiente ed una nuova frattura vertebrale, mentre i pazienti in terapia con la sola supplementazione con calcio e vitamina D presentavano 4 nuove fratture a livello vertebrale, una omerale ed una distale all'arto inferiore. In conclusione, i dati di questo studio longitudinale mostrano come l'osteoporosi e le fratture da fragilità localizzate prevalentemente a livello vertebrale, rappresentano una complicanza frequente nei soggetti affetti da sarcoidosi. L'utilizzo delle terapie antiosteoporosi nei pazienti affetti da sarcoidosi sono in grado di aumentare e mantenere i livelli di BMD a livello di tutti i siti scheletrici e di conseguenza ridurre il rischio di frattura. Pertanto è importante iniziare il prima possibile un adeguato trattamento farmacologico al fine di ridurre il rischio fratturativo.

# OSTEOGENESI IMPERFETTA: STUDIO OSSERVAZIONALE SULLA QUALITÀ DEL TESSUTO OSSEO

F. Miglietta<sup>1</sup>, G. Marcucci<sup>1</sup>, C. Signorini<sup>1</sup>, M. L. Brandi<sup>2,3</sup>, L. Masi<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze (Firenze - Italy); <sup>2</sup> Fondazione FIRMO Onlus, Fondazione Italiana per la Ricerca sulle Malattie Ossee (Firenze - Italy); <sup>3</sup> Donatello Bone Clinic, Ospedale Villa Donatello, Sesto Fiorentino (Firenze - Italy); <sup>4</sup> SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo, Ospedale Universitario di Firenze, CTO-Careggi (Firenze - Italy)

**Introduzione** L'osteogenesi imperfetta (OI) è un disordine ereditario raro del tessuto connettivo, caratterizzato da ridotta resistenza ossea, e conseguente aumentato rischio di fratture da fragilità. Nelle forme gravi di OI, i pazienti possono presentare multiple fratture nell'arco della vita e numerose complicanze. Oltre alla fragilità ossea, l'OI può essere accompagnata da disturbi respiratori, disordini cardiaci, sclere blue, ritardo della crescita, perdita dell'udito, problemi dentali, vascolari, cutanei e muscolo-tendinei. Nella maggior parte dei casi, l'OI è causata da una mutazione autosomica dominante dei geni COL1A1 o COL1A2, geni responsabili della produzione del collagene di tipo 1; tale mutazione ne causa pertanto una riduzione sia in termini quantitativi che qualitativi. L'OI può essere causata anche da mutazioni recessive di altri geni coinvolti nella via di sintesi e assemblaggio delle fibre collagene, fra i quali LEPRE1 (codificante la prolil 3-idrossilasi) e CTRAP (codificante una proteina associata alla cartilagine) (1).

Recentemente, è stato introdotto un nuovo indice densitometrico di "Bone Strength", che fornisce informazioni sulla resistenza scheletrica ai carichi, chiamato "Bone Strain Index" (BSI).

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare il BSI in pazienti affetti da OI e di correlare tale indice ai parametri densitometrici della Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC DEXA), quali BMD (densità minerale ossea), t- e z- score.

**Metodi** Uno studio osservazionale, retrospettivo, monocentrico è stato condotto su pazienti affetti da OI. È stata utilizzata MOC DEXA. Le analisi statistiche utilizzate includono: analisi statistiche descrittive, coefficiente di correlazione di Pearson, e t-test.

**Risultati** Sono stati arruolati 46 pazienti (femmine:29/46; Maschi: 17/46) di età media  $37.7 \pm 20.4$  anni, al momento dell'esecuzione della MOC DEXA con diagnosi clinica e genetica di OI. Il BSI lombare (L1-L4) nella popolazione totale è risultato  $\geq 2.4$  (ridotta Bone Strength) nel 41.3% dei pazienti (n:19/46),  $>1.68$  - $<2.4$  (parzialmente ridotta) nel 45.6% (n:21/46), e  $\leq 1.68$  (normale) nel 13% (n:6/46).

Il BSI lombare delle femmine è risultato  $\geq 2.4$  nel 10.34% (3/29),  $>1.68$

- $<2.4$  nel 51.72% (15/29), e  $\leq 1.68$  nel 37.93% (11/29). Il BSI lombare nei maschi è risultato  $\geq 2.4$  nel 22.2% (4/18),  $>1.68$  - $<2.4$  nel 33.33% (6/18), e  $\leq 1.68$  nel 44.44% (8/18).

BSI L1-L4 (analizzato su 46 pazienti, maschi e femmine) correla negativamente con BMD L1-L4 (r:-0.63, p<0.001), z- score (r:-0.52, p:0.003), e t-score (r:-0.91, p<0.0001).

Il BSI collo femore nella popolazione totale è risultato  $\geq 2.4$  nel 16.6% dei pazienti (n:6/36),  $>1.68$  - $<2.4$  nel 50% (n:18/36), e  $\leq 1.68$  nel 33.3% (n:12/36).

Il BSI collo femore nelle femmine è risultato  $\geq 2.4$  nel 25% dei pazienti (n:6/24),  $>1.68$  - $<2.4$  nel 54.16% (n:13/24), e  $\leq 1.68$  nel 20.83% (n:5/24).

Il BSI collo femore nei maschi è risultato  $\geq 2.4$  nel 40% dei pazienti (n:6/15),  $>1.68$  - $<2.4$  nel 46.66% (n:7/15), e  $\leq 1.68$  nel 13.33% (n:2/15).

BSI femore totale (analizzato su 36 pazienti, maschi e femmine) correla negativamente con BMD femore totale (r: - 0.51, p:0.001), e t-score (r: -0.90, p<0.001).

**Conclusioni** Nella maggioranza dei pazienti affetti da OI, l'indice BSI è risultato ridotto o parzialmente ridotto e correlato negativamente in modo significativo ai parametri BMD, t- e/o z-score, inoltre, confrontando i valori di BSI fra maschi e femmine è verosimile ipotizzare che le donne abbiano una minore resistenza scheletrica ai carichi rispetto agli uomini. Tali risultati preliminari pongono le basi per ulteriori studi sul BSI in pazienti affetti da OI, e correlazioni con dati clinici, fratturativi e risposta alle terapie.

**Ringraziamenti:** ENDO-BOND-ERN.

## Bibliografia

1. Current Overview of Osteogenesis Imperfecta. Mari Deguchi 1, Shunichiro Tsuji 1, Daisuke Katsura 1, Kyoko Kasahara 1, Fuminori Kimura 1, Takashi Murakam Medicina (Kaunas). 2021 May 10;57(5):464. doi: 10.3390/medicina57050464.



## L'IMPORTANZA DEL MONITORAGGIO DELLA SALUTE OSSEA NEL PAZIENTE CON CARCINOMA ALLA PROSTATA

C. Stomaci<sup>1</sup>, F. A. Lombardi<sup>1</sup>, P. Pisani<sup>1</sup>, M. Muratore<sup>2</sup>, M. Di Paola<sup>1</sup>, R. Franchini<sup>1</sup>, F. Conversano<sup>1</sup>, S. Casciaro<sup>1</sup>

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

**Introduzione.** In pazienti con carcinoma prostatico (KP) in trattamento prolungato con terapia di deprivazione androgenica (ADT) si osserva perdita di matrice ossea pari circa al 4.5%/anno ed un conseguente aumento del rischio di fratture. La terapia con ADT aumenta il rischio di osteoporosi, passando dal 10%-40% all'80%, dopo 10 anni di esposizione, con circa il 35% dei pazienti che manifestano fratture scheletriche(1). Risulta molto importante per questi pazienti sottoporsi ad un monitoraggio costante dello stato di salute ossea. Ad oggi, numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato la validità diagnostica della tecnologia REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry) per la diagnosi di osteoporosi e la predizione del rischio di frattura. A tal proposito lo scopo del lavoro è valutare lo stato di salute dell'osso in presenza di KP e valutare i suoi effetti sulla densità minerale ossea (BMD) con REMS.

**Metodi.** Una coorte di 30 uomini caucasici affetti da KP e una coorte di controlli sani sono stati sottoposti a scansioni femorali con REMS. Successivamente al fine di valutare la differenza tra i valori di BMD del collo femorale tra le due coorti è stato eseguito un t-test.

**Risultati.** Per entrambe le coorti sono state calcolate medie  $\pm$  deviazioni standard per età e BMI pari a:  $72.4 \pm 6.5$  anni e  $24.7 \pm 1.9$  kg/m<sup>2</sup> per la coorte con KP;  $72.4 \pm 6.1$  anni e  $24.9$

$\pm 1.8$  kg/m<sup>2</sup> per la coorte controllo, rispettivamente. La coorte con KP presentava una riduzione media della BMD rispetto alla coorte controllo ( $0.693 \pm 0.07$  g/cm<sup>2</sup> vs  $0.724 \pm 0.06$  g/cm<sup>2</sup>, rispettivamente  $p=0.04$ ) con una differenza pari a  $0.03$  g/cm<sup>2</sup>.

**Conclusione.** I risultati ottenuti confermano, come atteso, una riduzione dei valori di BMD femorale misurata con REMS nella coorte di soggetti affetti da KP e causata dall'alterazione dell'omeostasi ossea(2). Tale condizione può aggravarsi ulteriormente per effetto delle terapie ADT aumentando notevolmente il rischio di frattura per questi pazienti. REMS grazie alla sua natura non ionizzante e alla sua precisione e accuratezza migliora la gestione e il follow-up in questa categoria di pazienti particolarmente a rischio.

### Referenze.

1Castañeda, S. et al. Bone loss induced by cancer treatments in breast and prostate cancer patients. *Clinical and Translational Oncology* (2022).

2Lara, P.N. Jr. et al. Bone biomarkers and subsequent survival in men with hormone-sensitive prostate Cancer: Results from the SWOG S1216 Phase 3 trial of androgen deprivation therapy with or without orteronel. *European Urology*. (2023).

# L'OSTEOTOMIA TIBIALE MEDIALE DI APERTURA CON MASCHERE PAZIENTE SPECIFICO RIDUCE LE CURVE DI APPRENDIMENTO DI TEMPI CHIRURGICI E SCATTI FLUOROSCOPIICI

F. Leggieri, M. Chirico, J. Corti, C. Carulli, R. Civinini, M. Innocenti  
Università di Firenze

**Introduzione:** L'osteotomia tibiale mediale di apertura (mOW-HTO) comporta numerosi cambiamenti nella biomeccanica del ginocchio e la osteotomia tibiale mediale di apertura convenzionale manca di accuratezza nelle correzioni coronali per ripristinare la distribuzione dei pesi nell'articolazione. Le maschere di taglio paziente-specifiche sono state proposte come un'alternativa per aumentare l'accuratezza, la sicurezza e la precisione delle osteotomie tibiali mediali di apertura. Lo scopo di questo studio è di comparare la curva di apprendimento nei tempi operatori e nel numero di fluoroscopie e i risultati clinici e radiologici della osteotomia tibiale mediale di apertura utilizzando maschere paziente-specifico e strumenti convenzionali

**Metodi:** Questo studio prospettico caso-controllo include i primi 12 casi consecutivi con maschere di taglio paziente specifiche e i primi 12 consecutivi con strumenti standard di osteotomia tibiale mediale di apertura eseguiti in un singolo Centro da Gennaio 2019. Sono stati raccolti i dati sui tempi chirurgici e di fluoroscopia. Sono state analizzate le differenze pre e post operatorie della Joint Line Orientation, del Mechanical Proximal Tibial Angle e del Tibial Slope per valutare l'accuratezza della tecnica chirurgica. Le variabili continue con distribuzione normale sono state comparate con il t-test per le variabili indipendenti. Il Mann-Whitney test è stato utilizzato per i dati non-parametrici. L'analisi Cumulative Summation è stata utilizzata per valutare le curve di apprendimento.

**Risultati:** La deflessione dei tempi operatori è stata osservata dopo

6 casi nel gruppo paziente specifico e nessuna deflessione è stata riscontrata nel gruppo di controllo. Gli scatti di fluoroscopia sono diminuiti dopo 5 casi per il gruppo paziente specifico e dopo 10 casi per il gruppo convenzionale. L'analisi cumulativa con PSI non ha influenzato l'accuratezza dell'allineamento coronale con  $\Delta$ HKA e  $\Delta$ MPTA  $p < 0,001$ , e  $\Delta$ TSS  $< 0,0003$  con significatività statistica  $p < 0,005$ .

**Discussione:** I risultati principali riguardo le curve di apprendimento osservati nello studio corrente sono simili a quelle risultanti da studi condotti sulla chirurgia assistita dal robot per le protesi di ginocchio e su un precedente studio condotto sulle maschere di taglio paziente specifico. L'analisi delle curve di apprendimento ottenute nello studio mostrano un beneficio in termini di tempi chirurgici con l'uso delle maschere paziente specifico rispetto alla tecnica convenzionale in accordo con i risultati di studi precedenti per l'utilizzo degli strumenti convenzionali. Il numero assoluto di scatti fluoroscopici necessari utilizzando le maschere PSI risulta drasticamente minore rispetto ai risultati riportati in letteratura con tecniche standard mostrando un miglioramento in termini di radioprotezione per il paziente

**Conclusioni:** La osteotomia tibiale mediale di apertura con maschere di taglio paziente specifico è una procedura accurata e riproducibile con curve di apprendimento rapide che possono aiutare chirurghi giovani o con basso volume di pazienti e quelli più esperti per le osteotomie delle deformità complesse.

# TECNICHE DI RICOSTRUZIONE DEGLI ABDUTTORI NELLE RICOSTRUZIONI NON ONCOLOGICHE DI FEMORE PROSSIMALE

F. Leggieri, L. Cipolleschi, M. Carminati, C. Carulli, R. Civinini, M. Innocenti  
Università di Firenze

**Introduzione:** La sostituzione del femore prossimale a seguito di revisioni di sostituzione dell'anca o a fallimenti catastrofici della sintesi di fratture del femore prossimale con una considerevole perdita ossea del femore prossimale può portare a una sostanziale perdita di funzione dei tessuti molli intorno all'anca e in particolare dei muscoli adduttori. Le tecniche chirurgiche di riparazione del gluteo medio e/o di riparazione/ricostruzione del meccanismo abducente sono ampiamente dibattute in letteratura, ma sono raramente trattate nel contesto della megaprotesi e della ricostruzione del femore, in particolare nei pazienti non oncologici. Lo scopo di questo studio è di presentare una revisione narrativa della letteratura sulle tecniche di ricostruzione degli adduttori nelle protesi femorali prossimali per le ricostruzioni non oncologiche.

**Metodi:** Sono stati ricercati gli studi nei database MEDLINE, Embase e Cochrane da due ricercatori indipendenti fino al 1° febbraio 2023 (923 per MEDLINE e 963 per Embase; Cochrane è un composito di più database e quindi non riporta una data di inizio standard). Sono stati inclusi gli articoli che esaminavano la ricostruzione del femore prossimale con megaprotesi o allograft. Sono stati esclusi gli studi su cadaveri e su pazienti oncologici. Se i ricercatori non riuscivano a trovare un accordo sull'inclusione di uno studio, la decisione finale spettava al ricercatore più anziano. I dati sono stati estratti e archiviati ed è stata eseguita una sintesi qualitativa.

**Risultati:** Sono stati identificati 1157 articoli da MEDLINE, 11187 articoli da Embase e 0 articoli da Cochrane. Su 12427 articoli, il processo di screening strutturato ha rivelato 10 studi eligibili. Sono stati identificati quattro diversi tipi di ricostruzione/reinserimento della muscolatura adduttrice. Reinserzione diretta: la reinserzione diretta della muscolatura adduttrice al corpo prossimale della megaprotesi che spesso è dotata di un sistema multiforo. Si tratta di un metodo relativamente rapido e facilmente accessibile per ricreare la continuità del meccanismo adduttore se i tendini sono stati risparmiati in prima istanza. Osteotomia del trocantere: se un frammento del grande trocantere rimane in sede, è possibile eseguire un'osteotomia trocanterica con il frammento

trocanterico montato sulla protesi da resezione del femore prossimale durante la ricostruzione. La reinserzione può essere eseguita con placche, con cerchiaggi o con suture non riassorbibili. Sutura tendine-muscolo: i tendini/muscoli adduttori sono suturati agli altri gruppi muscolari dell'anca circostanti con una sorta di conformazione a fionda elastica. Questo metodo non obbliga a toccare l'osso o la protesi ed è una tecnica di sutura puramente da tendine-muscolo. Augment sintetico: una struttura porosa sintetica in polietilene tereftalato può essere avvolta intorno alla porzione prossimale della megaprotesi, fungendo da attacco per la muscolatura del gluteo e per gli altri muscoli che circondano l'articolazione dell'anca, nonché per le restanti strutture capsulari dell'anca.

**Conclusioni:** Le sostituzioni di femore prossimale dopo revisioni multiple o complesse, così come le procedure chirurgiche multiple per i fallimenti delle sintesi delle fratture del femore prossimale, possono avere un grande impatto sulle condizioni della riserva ossea del femore prossimale e sulla conservazione dei tessuti molli, richiedendo l'uso di una megaprotesi di femore prossimale. In questi casi, la ricostruzione e/o la reinserzione del meccanismo dell'abducente è ottenibile con diverse tecniche che possono essere riassunte in quattro gruppi diversi: sutura diretta alla protesi, osteotomia del trocantere, sutura da tendine-muscolo e sutura con di augment sintetico

# I PAZIENTI GIOVANI ATTIVI CON LESIONE DELLA RADICE MENISCALE MEDIALE, ESTRUSIONE MENISCALE E LIEVE ARTROSI TRATTATI CON PROTESI MONOCOMPARTIMENTALE PRESENTANO

## BUONI RISULTATI CLINICI A MEDIO TERMINE

F. Leggieri, R. J. Sagliocco, J. Corti, C. Carulli, R. Civinini, M. Innocenti

Università di Firenze

**Introduzione:** L'evidenza presente in letteratura che valuta l'attuale trattamento gold standard nei pazienti adulti attivi che presentano una lesione della radice del menisco mediale con estrusione meniscale mediale e osteoartrite (OA) radiografica in fase iniziale è limitata e non fornisce prove solide.

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare gli esiti precoci della protesi monocompartimentale mediale in pazienti attivi che presentavano una lesione della radice del menisco mediale con estrusione meniscale e una lieve osteoartrite radiografica del ginocchio. Per dimostrare questa affermazione abbiamo ipotizzato che (1) i pazienti con una lesione della radice del menisco mediale con osteoartrite di grado 1-3 K-L del compartimento mediale del ginocchio presentino gli stessi sintomi preoperatori dei pazienti con osteoartrite di grado 4 K-L con contatto osso su osso e che (2) la protesi monocompartimentale mediale nei pazienti con lesione della radice meniscale ed artrosi di basso grado fornisca gli stessi risultati clinici e funzionali precoci dei pazienti con artrosi mediale in fase avanzata.

**Metodi:** Abbiamo esaminato retrospettivamente i dati raccolti prospettivamente di 218 pazienti sottoposti a protesi monocompartimentale mediale robotica trattati da Gennaio 2021 a Luglio 2022 presso un unico Centro. Abbiamo identificato due diverse coorti di pazienti non consecutivi: un gruppo di pazienti sottoposti a chirurgia monocompartimentale mediale con diagnosi di lesione della radice meniscale e artrosi di grado K-L 1-3 (gruppo 1) e un gruppo di pazienti sottoposti a protesi monocompartimentale mediale, ma che presentavano un'artrosi di grado K-L 4 in fase avanzata osso su osso (gruppo 2). Le valutazioni cliniche pre e post-operatorie comprendevano il Knee Society Score (KSS), il KOOS Knee Survey (KOOS),

l'Oxford Knee Score (OKS), il EQ-5D a 5 livelli (punteggio EQ-5D-5L), la scala analogica visiva (VAS), il range di movimento attivo e passivo (ROM) e un protocollo radiografico standard sotto carico. Il pair t-test è stato utilizzato per confrontare gli esiti clinici e i valori radiologici preoperatori delle due coorti e gli esiti clinici e i valori radiografici postoperatori delle due coorti e gli esiti clinici e i valori radiologici preoperatori e postoperatori tra le due coorti. La significatività statistica è stata fissata a  $p < 0,05$ .

**Risultati:** Il follow-up medio per il gruppo 1 è stato di  $12,4 \pm 2,5$  mesi (10-23,8 mesi) e l'età media dei pazienti al momento dell'intervento era di  $63 \pm 8,6$  anni (46-83 anni) con un tempo medio dalla diagnosi all'intervento di  $53 \pm 47,5$  giorni (12-225 giorni). I risultati clinici hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo dopo l'intervento. Le medie preoperatorie di HKA, mPTA e LDFA erano rispettivamente di  $176,3 \pm 3,1$ ,  $88,1 \pm 2,3$  e  $86,6 \pm 1,7$ . L'HKA medio postoperatorio, l'angolo coronale della componente femorale, l'angolo coronale della componente tibiale e l'angolo sagittale della componente tibiale erano rispettivamente  $179,1 \pm 2,6$ ,  $87,2 \pm 2,3$ ,  $87,2 \pm 3,3$ , e  $85,5 \pm 2,4$ . Non è stata riscontrata alcuna differenza tra età, BMI, punteggi OKS e EQ-5D-5L preoperatori e punteggi OKS e EQ-5D-5L postoperatori tra le due coorti.

**Conclusioni:** Sono stati ottenuti risultati clinici precoci favorevoli dopo monocompartimentale mediale in pazienti attivi che presentavano lesione meniscale mediale e artrosi mediale isolata lieve. I pazienti con artrosi lieve senza contatto osso su osso, ma con lesione meniscale mediale ed estrusione meniscale hanno presentato gli stessi sintomi preoperatori dei pazienti con artrosi mediale in fase terminale e hanno tratto gli stessi benefici dalla protesi monocompartimentale mediale quando comparati a pazienti con artrosi avanzata e contatto osso su osso.

# MODELLI OSSEI 3D DEL PAZIENTE E GUIDE PERSONALIZZATE NELLA CHIRURGIA DI REVISIONE DELLA RICOSTRUZIONE DEL LEGAMENTO CROCIATO ANTERIORE

F. Leggieri, P. Franco, G. Secci, C. Carulli, R. Civinini, M. Innocenti  
Università di Firenze

## Introduzione

La ricostruzione del Legamento Crociato Anteriore (LCA) è una chirurgia complessa che si verifica nel 3-24% dopo interventi di ricostruzione primaria. Una pianificazione preoperatoria è imperativa per studiare la dimensione e la posizione dei tunnel femorale e tibiale. Lo scopo di questo studio è di analizzare le differenze intra-operatore ed inter-operatore tra l'utilizzo delle immagini TC e l'utilizzo di modelli stampati 3D di ginocchio nella pianificazione delle revisioni di ricostruzione di LCA tra chirurghi esperti.

## Materiali e metodi

Sono stati revisionati prospettivamente i dati raccolti da 23 pazienti consecutivi sottoposti a revisione di ricostruzione di LCA a seguito del fallimento del trapianto in un singolo Istituto tra il Settembre 2018 e il Febbraio 2020. I dati raccolti in doppio cieco sono stati presentati a tre chirurghi strutturati specializzati. Ai chirurghi è stato chiesto di decidere se eseguire una revisione di ricostruzione di LCA one-stage o two-stage basandosi sulla valutazione delle TC e dei modelli 3D specifici di ginocchio in due tempi differenti, T0 e T1 rispettivamente, a sette giorni di distanza l'uno dall'altro.

## Risultati

Il consenso interoperatore nella pianificazione per fallimento del graft

a seguito di un errore tecnico chirurgico era del 52% a T0 e del 56% a T1 con le immagini TC, mentre era del 95% a T0 e del 94% a T1 con i modelli 3D. La concordanza interoperatore nella pianificazione per fallimento del graft a seguito di un nuovo trauma era del 66% a T0 e del 70% a T1 con le immagini TC, mentre era del 96% sia al T0 sia a T1 con i modelli 3D. Il test di McNemar ha dimostrato maggiore concordanza statistica tra differenti operatori con i modelli 3D nella pianificazione dell'intervento ( $p < 0,005$ ). La variabilità intraoperatoria con i modelli 3D risulta avere una concordanza del 98% ( $p < 0,005$ ).

## Discussione

Un altro studio ha proposto una simile revisione retrospettiva che riconosce una differenza significativa tra chirurghi non esperti, ma non tra chirurghi esperti. Le differenze nei risultati rispetto allo studio corrente possono originare da una differente domanda cui i chirurghi erano chiamati a rispondere o ad un diverso grado di esperienza. Inoltre, i diversi risultati in questo studio possono essere influenzati dal maggior numero di partecipanti reclutati.

## Conclusioni

L'uso dei modelli 3D del ginocchio risulta essere un utile strumento per la pianificazione preoperatoria delle revisioni di ricostruzione di LCA tra chirurghi specializzati.

