

4 • 1 • 2023

SIOMMMS

update

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



**Focus
sulla sclerostina**

**CONTRIBUTI SCIENTIFICI DEL
XXIII Congresso Nazionale
SIOMMMS**

Giardini Naxos, 26-28 ottobre 2023

EDMES



4 • 1 • 2023

SOMMARIO

Focus sulla sclerostina

pag. 3

I meccanismi di azione della sclerostina

The mechanisms of action of sclerostin

Jacopo Di Gregorio, Matteo D'Agostini,

Andrea Del Fattore

pag. 14

Sclerostina: aspetti clinici nel crosstalk muscolo e osso

Sclerostin: clinical insights in muscle
and bone crosstalk

Antimo Moretti, Marco Paoletta, Sara Liguori,

Ilaria Menditto, Massimo Centaro, Giovanni Iolascon

CONTRIBUTI SCIENTIFICI DEL XXIII Congresso Nazionale SIOMMMS

Giardini Naxos, 26-28 ottobre 2023

pag. 29

COMUNICAZIONI ORALI

pag. 41

POSTER

EDIZIONI INTERNAZIONALI srl

EDIMES

Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

Edizioni Internazionali srl

Divisione EDIMES

EDIZIONI MEDICO SCIENTIFICHE - PAVIA

Via Riviera 39 - 27100 Pavia

Tel. 0382526253 r.a. - Fax 0382423120

E-mail: edint.edimes@tin.it



© Copyright 2023

Edizioni Internazionali srl
Divisione EDIMES
Edizioni Medico-Scientifiche - Pavia

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

Direttore Responsabile
Paolo E. Zoncada

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

I meccanismi di azione della sclerostina

The mechanisms of action of sclerostin

Jacopo Di Gregorio¹, Matteo D'Agostini², Andrea Del Fattore³

¹Dipartimento di Scienze Applicate e Biotecnologiche, Università degli Studi dell'Aquila;

²Laboratorio Analisi Cliniche, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma;

³Unità di Ricerca di Fisiopatologia del Tessuto Osseo, Area di Ricerca - Pediatria Traslationale e Genetica Clinica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma

SUMMARY Sclerostin is a key regulator of bone remodeling activity; it is mainly secreted by osteocytes, and it reduces osteoblast activity and bone formation inhibiting the Wnt signaling pathway. Sclerostin deficiency results in several diseases, characterized by excess bone mass with enhanced bone formation in humans and mice. Recently, a humanized monoclonal antibody directed to sclerostin (romosozumab) has been demonstrated to successfully stimulate bone formation in patients with osteoporosis. Understanding the precise mechanisms by which sclerostin acts is important in order to dissect other scenarios following anti-sclerostin treatment. Indeed, in this paper we reported studies that described other functions of sclerostin beyond the bone tissue.

Keywords: *Sclerostin, osteocytes, Wnt.*

Introduzione

Negli ultimi anni, la ricerca sui meccanismi che regolano il rimodellamento osseo ha permesso di identificare nuovi meccanismi e pathway che possono essere utilizzati sia per scopi diagnostici che prognostici per patologie ossee caratterizzate da alterazioni del rimodellamento osseo.

Il rimodellamento rappresenta una sequenza di eventi necessaria per l'integrità dello scheletro, in cui osteoblasti, osteoclasti ed osteociti cooperano sinergicamente (1). Gli osteoclasti sono cellule giganti multinucleate (>3 nuclei), che derivano dalla fusione di cellule mononucleate appartenenti alla linea monocito-macrofagica (2); essi riassorbono la matrice ossea attraverso un meccanismo che prevede la dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite e la digestione della componente organica della matrice ossea tramite secrezione

di proteasi (3, 4). Gli osteoblasti sono cellule deputate alla formazione di nuova matrice ossea e derivano dal differenziamento di cellule staminali mesenchimali (5); al termine della loro attività di deposizione di nuova matrice ossea, gli osteoblasti possono andare incontro ad apoptosi o rimanere intrappolati nella matrice ossea che essi stessi stanno formando differenziandosi in osteociti o assumere una forma appiattita divenendo "lining cells". Gli osteociti comunicano tra loro e con osteoclasti e osteoblasti attraverso prolungamenti citoplasmatici di forma dendritica permettendo in tal modo di veicolare stimoli meccanici nel tessuto osseo (6).

Il rimodellamento osseo è un processo finemente regolato attraverso meccanismi basati sul contatto cellula-cellula e sulla secrezione di fattori e vescicole extracellulari. Infatti è ben noto come il differenziamento degli osteoclasti sia finemente

controllato da fattori secreti dagli osteoblasti e osteociti quali M-CSF (*Macrophage Colony-Stimulating Factor*), RANK-L (*Receptor Activator of Nuclear Factor κ B-Ligand*) e Osteoprotegerina (OPG) (1). Inoltre negli ultimi anni è stato dimostrato come la sclerostina sia il principale mediatore per l'integrazione di segnali meccanici, locali e ormonali, rilevati dagli osteociti, nel controllo dell'apparato di rimodellamento (7).

Sclerostina e rimodellamento osseo

Un notevole avanzamento nella comprensione dei meccanismi che regolano il rimodellamento osseo è stata la scoperta del ruolo del *signaling* di Wnt e β -catenina nell'osso (8). Questa via di segnalazione è attivata dal legame delle proteine Wnt (Wingless and int-1) a complessi recettoriali

composti da recettori "frizzled" e da co-recettori appartenenti alla famiglia delle proteine correlate ai recettori per le lipoproteine a bassa densità (LRP5 o LRP6). Tale evento determina la stabilizzazione della beta catenina, inducendo la sua traslocazione a livello nucleare e regolando, in tal modo, la trascrizione genica (Figura 1). Questo rappresenta il *signaling* canonico di Wnt che regola il differenziamento delle cellule staminali mesenchimali (MSC) in osteoblasti, promuove la maturazione degli osteoblasti e regola la sopravvivenza degli osteoblasti ed osteociti (8).

Gli osteociti rappresentano dei regolatori chiave della pathway di Wnt in quanto, oltre ad esser bersaglio dei ligandi Wnt, rilasciano anche molecole che modulano le azioni regolate da Wnt (8, 9). In particolare, un potente antagonista del *signaling* di Wnt secreto dagli osteociti è la sclerostina (7).

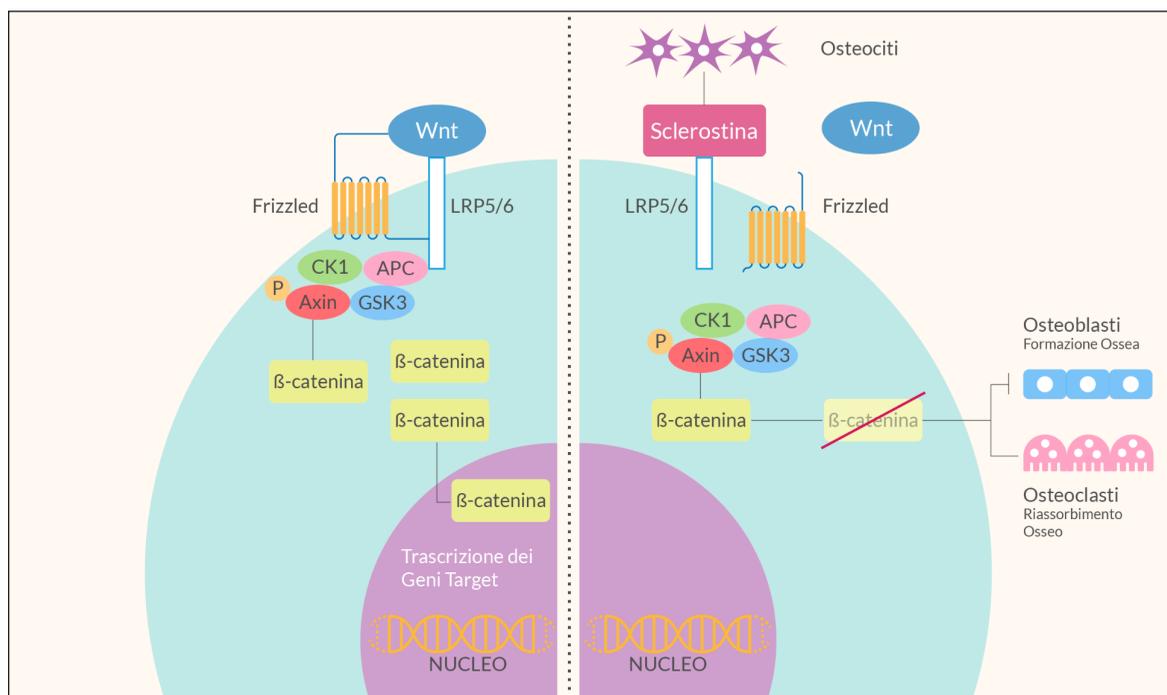


Figura 1 - Meccanismo di azione della sclerostina. La pathway di Wnt (a sinistra), determina il rilascio della beta catenina dal complesso proteico (formato da CK1, APC, GSK3 e Axina), che normalmente media la sua degradazione mediante il complesso ubiquitina-proteasoma. Il legame di Wnt al recettore LRP5/6 ed al co-recettore Frizzled inibisce questa degradazione e porta alla traslocazione della beta catenina nel nucleo, risultando nella trascrizione dei suoi geni target. L'attività della sclerostina (a destra) prevede il suo legame ad LRP5/6, inibendo il legame di Wnt e causando la degradazione della beta catenina da parte del complesso.

La sclerostina è codificata dal gene *SOST* ed esplica la sua azione legandosi al co-recettore di Wnt LRP5/6, inibendo il segnale Wnt/ β -catenina. L'analisi mediante spettroscopia di risonanza magnetica nucleare (NMR) ha permesso di identificare la struttura tridimensionale della sclerostina, che presenta le estremità N- e C-terminali molto flessibili mentre le restanti parti formano tre strutture a loop con un nodo a cisteine (10, 11). Il motivo NXI (Asn-X-Ile) a livello del secondo loop rappresenta il sito di legame ai siti E1 e E2 di LRP6; in tal modo, la sclerostina inibisce la pathway di Wnt indotta da Wnt1, Wnt2 e Wnt9, che sono in grado di legarsi a tali siti, mentre non è in grado di inibire il *signaling* indotto dal legame di Wnt3a (11). La sclerostina è in grado di interagire anche con un altro membro appartenente alla famiglia di proteine LRP, LRP4; LRP4 agisce come chaperone ed è richiesto per l'attività inibitoria della sclerostina sulla pathway Wnt/ β -catenina (12, 13).

La sclerostina è prodotta e secreta dagli osteociti maturi mentre non si riscontra espressione a livello degli osteoblasti. Infatti, l'analisi immunostochimica effettuata su biopsie di tessuto osseo evidenzia come la sclerostina si riscontra negli osteociti maturi, nelle lacune e nei canalicoli osteocitari, mentre sia presente a bassi livelli negli osteociti recentemente intrappolati nella matrice ossea (14).

Sebbene la sclerostina sia predominantemente espressa dagli osteociti nel tessuto osseo, alcuni studi suggeriscono che altre cellule del microambiente osseo producano sclerostina, quali cellule midollari del *lineage* ematopoietico oppure precursori degli osteoclasti derivati dal midollo osseo (15, 16); altri lavori scientifici hanno evidenziato una positività alla sclerostina negli osteoblasti, nei cementociti e nei condrociti ipertrofici (17-20). È da sottolineare come alcuni di tali studi mancano di controlli appropriati rendendo tali dati di difficile comprensione. Inoltre, altre cellule che possono esprimere la sclerostina sono i sinoviociti nell'artrite reumatoide e le cellule di mieloma multiplo (21-23). In particolare, in pazienti con mieloma multiplo si riscontrano elevati livelli sierici di sclerostina; è stato dimostrato che in tale tumore anche gli osteoblasti esprimano sclerostina e che nei pazienti sia anche espressa a livello delle plasmacellule CD138⁺ (23).

Ruolo della sclerostina nel rimodellamento osseo

Recenti studi dimostrano che la sclerostina svolge un ruolo chiave nel regolare il rimodellamento osseo; infatti, è coinvolta non solo nella formazione ossea ma anche nella regolazione del riassorbimento osseo ad opera degli osteoclasti (24).

L'osteoprotegerina è il recettore decoy per RANK-L ed un target della pathway Wnt/ β -catenina; in particolare, l'inattivazione della pathway Wnt/ β -catenina negli osteoblasti maturi/osteociti riduce l'espressione dell'osteoprotegerina, determinando un incremento del differenziamento degli osteoclasti e riassorbimento osseo; contrariamente l'attivazione di Wnt/ β -catenina negli osteoblasti aumenta l'espressione di OPG, riducendo il riassorbimento osseo (25). Pertanto, è stato dimostrato come il trattamento con anticorpi neutralizzanti la sclerostina sia in grado di stimolare la formazione ossea e ridurre i markers del riassorbimento osseo, sottolineando come l'incremento di massa ossea in esperimenti *in vivo* sia dovuta ad un'azione combinata di incremento della formazione ossea e riduzione del riassorbimento osseo (26).

Wijenayaka et al. hanno dimostrato come il trattamento con sclerostina di colture di osteoblasti indotti a differenziare in osteociti o di cellule murine osteocitarie MLO-Y4 determinava un riduzione di OPG ed un incremento dei livelli di espressione di RANK-L; questo incremento del potenziale osteoclastogenico indotto dalla sclerostina è stato confermato da esperimenti di coltura di tali cellule con precursori di osteoclasti; infatti, in presenza di sclerostina si formava un maggior numero di osteoclasti, di dimensioni maggiori e caratterizzati da un'aumentata capacità di riassorbire la matrice ossea (27).

Oltre all'azione indiretta della sclerostina sugli osteoclasti, è stato dimostrato che essa può influenzare direttamente l'osteoclastogenesi agendo sui precursori degli osteoclasti, suggerendo che la sclerostina regoli il differenziamento degli osteoclasti in maniera indipendente da RANK-L e OPG (28). Inoltre, la sclerostina stimola il rimodellamento della lacuna osteocitaria, regolando la sintesi di catepsina K, TRAcP (*Tartrate Resistant*

Acid Phosphatase) e anidraasi carbonica-2 negli osteociti (27). Questi risultati suggeriscono che la sclerostina potrebbe anche influenzare il rilascio di minerali dall'osso nel processo chiamato osteolisi osteocitica (27).

Fattori che regolano la sclerostina

La trascrizione del gene *SOST* è finemente regolata da una serie di elementi regolatori. La prima evidenza di tale meccanismo di regolazione è data dall'identificazione nei pazienti affetti dalla malattia di van Buchem di una delezione in omozigosi di una porzione di DNA di 52Kb non codificante localizzata 35kb a valle del sito di inizio di trascrizione di *SOST*. Ciò ha permesso di identificare un elemento *enhancer* per l'espressione di *SOST*, ECR5 (*Evolutionarily conserved region 5*) e di scoprire la regolazione dell'attività trascrizionale di *SOST* mediata da Mef2c (*Myocyte enhancer factor-2*), un fattore trascrizionale che si lega a ECR5 (29, 30).

La trascrizione di *SOST* è negativamente regolata dal PTH (*Parathyroid hormone*) via HDAC5 (*Histone deacetylase 5*) (31). In assenza di PTH, la tirosin chinasi SYK fosforila HDAC, che determina una ritenzione a livello del citoplasma; il PTH attiva una pathway che inibisce SYK2 e quindi sopprime la fosforilazione di HDAC4/5; in tal modo gli HDAC defosforilati sono trattenuti nel nucleo, sopprimono l'attività trascrizionale di Mef2c, e quindi inibiscono l'espressione di *SOST* (24). A conferma di questi dati, il ruolo di HDAC5 nella sintesi di sclerostina è stato confermato analizzando i topi *hdac5*^{-/-} in cui è stato riscontrato un incremento degli osteociti positivi per la sclerostina (32); inoltre, l'overespressione di HDAC5 in cellule umane di osteosarcoma UMR106 sopprime l'attività dell'*enhancer* della sclerostina (33).

Altri fattori che regolano la trascrizione della sclerostina sono le prostaglandine E2 che sono in grado di legarsi ai recettori EP1-4, recettori accoppiati a proteine G; in particolare EP2 e EP4 sono accoppiati a proteine Gs che attivano l'adenilato ciclasi; EP1 è accoppiato a proteine Gq mentre EP3 a proteine Gi (34).

Genetos et al. hanno dimostrato che il trattamento con prostaglandine E2 sia in grado di inibi-

re l'espressione della sclerostina nelle cellule UMR106 e come tale effetto sia mediato principalmente attraverso i recettori EP2 (35). Infatti, sebbene molti degli effetti anabolici di PGE2 siano mediati da cAMP via attivazione dei recettori EP2 e EP4 (36), il trattamento delle cellule di osteosarcoma con un agonista di EP4 (CAY10580) (37) non causava alterazioni dell'espressione di *Sost* mentre si osservava una riduzione della sua trascrizione in seguito al trattamento con Butaprost, un agonista selettivo per EP2 (38).

Altri fattori che sono in grado di inibire l'espressione della sclerostina sono LIF (*Leukemia inhibitory factor*), l'oncostatina M e la cardiotrofina 1 (39). LIF1 è espressa ad elevati livelli dagli osteoclasti ed è stato dimostrato come il terreno condizionato degli osteoclasti sia in grado di inibire l'espressione della sclerostina da parte delle cellule di osteosarcoma e come l'aggiunta di un anticorpo neutralizzante LIF1 sia in grado di annullare l'effetto inibitorio del terreno condizionato degli osteoclasti sulla secrezione di sclerostina (24).

Un altro meccanismo di regolazione della sintesi di sclerostina è mediata dal carico meccanico; infatti, è ben noto come il carico meccanico sia in grado di promuovere la formazione ossea e incrementare la massa ossea, attraverso gli osteociti e la riduzione dell'espressione della sclerostina (40); infatti, la risposta osteogenica allo stimolo meccanico è abrogata in topi overesprimenti, negli osteociti, una forma umana della sclerostina che non può essere *down*-regolata dal carico meccanico (41). Inoltre elevati livelli di sclerostina si riscontrano in topi sottoposti al protocollo di sospensione della coda (42). È stato dimostrato come questo meccanismo di regolazione sia mediato da canali per il calcio Piezo, che sono attivati dal carico meccanico, stimolando il *signaling* di Akt e inibendo l'espressione della sclerostina (43).

Tra i fattori che sono in grado di regolare positivamente l'espressione della sclerostina c'è la BMP2 (*Bone Morphogenetic Protein 2*), che è in grado di aumentare la sintesi della sclerostina via osterix (44); infatti topi knock out condizionali del recettore *Bmpr1a* negli osteoblasti presentano un incremento della massa ossea dovuto ad aumento della formazione ossea a causa della soppressione della sclerostina e dell'espressione di *Dkk1* (*Dickkopf-1*) (45).

Patologie correlate ad assenza di sclerostina

Il ruolo chiave della sclerostina nel rimodellamento osseo è anche dimostrato dal fatto che mutazioni che abrogano la sintesi di sclerostina siano associate a patologie ossee caratterizzate da un incremento della formazione ossea quali sclerosteosi, la malattia di van Buchem e la displasia craniodiafisaria (46).

La sclerosteosi (MIM 269500) appartiene al gruppo delle malattie del modellamento osseo cranio-tubulare ed è ereditata come carattere autosomico recessivo. Questa condizione, descritta per la prima volta da Truswell, ha un tasso di prevalenza di $<1/1000000$ ed è caratterizzata da una crescita eccessiva scheletrica generalizzata, per lo più pronunciata nel cranio e nella mandibola (47-51). Diverse mutazioni sono state riportate in pazienti con sclerosteosi in diversi paesi del mondo. Queste mutazioni provocano la perdita della funzione della sclerostina e includono mutazioni missenso, non senso, frameshift e del sito di splicing. I segni clinici della sclerosteosi comprendono una grave distorsione facciale, alta statura e malformazioni della mano con sindattilia delle dita, deviazione radiale delle falangi terminali e unghie displastiche o assenti. Nei pazienti non sono riportate o notate anomalie endocrine. L'aumento della pressione intracranica può portare a morte improvvisa nei pazienti (47-51). Purtroppo, ad oggi, non esiste un trattamento terapeutico efficace per i pazienti; un recente studio ha analizzato un approccio basato sulla somministrazione di sclerostina ricombinante in un modello murino; il trattamento determinava una lieve riduzione dei livelli di BMD (*Bone Mineral Density*), BV/TV (*Bone Volume/Total Volume*) e del numero di trabecole, mentre non si riscontravano modulazioni a livello dell'osso corticale femorale (52).

La malattia di Van Buchem (VBD) è una rara malattia autosomica recessiva descritta per la prima volta da van Buchem et al. nel 1955 e causata da una delezione di 52 kb che compromette l'*enhancer* a valle di *SOST*. La caratteristica clinica più evidente dei pazienti affetti è un progressivo allargamento asimmetrico della mascella che si verifica durante la pubertà. La mandibola adulta è

marcatamente ispessita con un grandangolo, ma non c'è prognatismo e la mal occlusione dentale è rara (53). Paralisi ricorrente del nervo facciale, e atrofia ottica da restringimento dei forami cranici sono comuni e possono iniziare già nell'infanzia. L'intrappolamento del settimo e dell'ottavo nervo cranico causa perdita dell'udito nella seconda decade di vita. La perdita dell'udito può essere conduttiva, neurosensoriale o mista. L'iperostosi può verificarsi anche a livello delle costole, clavicole e diafisi delle ossa lunghe; su tali ossa si formano molti osteofiti sottoperiosteali, determinando una superficie ossea ruvida. Le ossa lunghe possono diventare dolorose per la pressione applicata, ma non si riscontrano fratture. Ad oggi non esiste un trattamento curativo per VBD. I trattamenti attuali sono strettamente sintomatici (53). Il trattamento con glucocorticoidi potrebbe rappresentare un'opzione terapeutica, in quanto determina un'inibizione della formazione ossea; comunque dati riportati su 2 pazienti trattati con prednisone durante l'esacerbazione della paralisi del nervo facciale non riportano alcun miglioramento dal punto di vista clinico (54); è da sottolineare che una somministrazione prolungata nei bambini può influire negativamente sulla loro crescita.

La displasia craniodiafisaria (CDD) è una rara osteopatia sclerosante, descritta in meno di 20 casi. L'iperostosi e la sclerosi massiva generalizzata, in particolare del cranio e delle ossa facciali, possono causare grave deformità. Il decorso clinico si caratterizza per ispessimento progressivo della calotta cranica, invasione dei forami cranio-facciali e dell'encefalo a livello dei quali si verifica una deposizione continua di osso. La sclerosi del cranio si traduce in un caratteristico dismorfismo facciale, spesso descritto come leontiasi ossea (cioè un aspetto simile a un leone). I pazienti affetti da CDD sono trattati a livello sintomatico; si raccomandano assunzione di calcitriolo e una dieta a basso contenuto di calcio, con l'obiettivo di ridurre la formazione ossea (53). Tuttavia, il trattamento medico nella maggior parte dei casi non previene il decorso della malattia e ad un certo punto è necessario un intervento chirurgico, trattamento palliativo, per alleviare i sintomi gravi mediante compressione del nervo cranico (53).

Il legame tra sclerostina e LRP5/6 è mediato da LRP4. Pazienti con mutazioni nel gene *LRP4*

presentano un incremento della massa ossea, con caratteristiche cliniche simili ai pazienti con scleroosteosi (55).

Ruoli extraossei della sclerostina

Sclerostina e Fegato: la Fibrosi Epatica

La pathway di Wnt svolge un importantissimo ruolo nel fegato, sia in condizioni di omeostasi sia di patologia (56): questa via di segnalazione è essenziale per lo sviluppo del fegato a partire dagli epatoblasti, per la corretta zonazione dell'organo, per il suo *turnover* e per la sua rigenerazione. Inoltre, Wnt è rilevante anche in condizioni di patologia epatica, a partire dal danno ischemico/riperfusivo e dalla conseguente condizione di ipossia, allo sviluppo di steatosi, fino ai tumori epatici sia primari che metastatici (56).

Data quindi la funzione primaria della sclerostina come inibitore della pathway di Wnt, la ricerca effettuata negli ultimi anni ha suggerito che questa proteina possa svolgere un ruolo nello sviluppo e nella progressione delle malattie epatiche. Gli studi effettuati in merito hanno riportato risultati contrastanti, ma hanno in ogni caso dimostrato che i livelli di sclerostina sono modulati in condizione di patologia, evidenziando quindi una funzione della sclerostina nell'insorgenza di determinate patologie epatiche.

Infatti, è stato osservato che i livelli circolanti di sclerostina sono aumentati in pazienti affetti da cirrosi epatica, malattia cronica del fegato (derivante da cronicizzazione di danni epatici e caratterizzata da accumulo di grasso negli epatociti fino ad arrivare a completa perdita di funzione), e che questo aumento è associato alla progressione della malattia (57). Lo studio pubblicato su *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, oltre a stabilire una correlazione diretta tra livelli sierici di sclerostina e gravità della cirrosi, riporta una correlazione inversa tra i livelli di sclerostina e quelli di albumina sierica (marker di funzionalità del fegato). Sulla base di questi risultati gli autori attribuiscono proprio a questo aumento di sclerostina la riduzione di massa ossea che è riscontrata nei pazienti affetti da cirrosi cronica, suggerendo quindi un meccanismo di *feedback* tra fegato ed osso (57).

Il possibile meccanismo molecolare alla base

di questo aumento è stato suggerito in uno studio successivo, condotto su topi sottoposti ad una dieta ad alto contenuto di grassi (HFD) e con una conseguente steatosi epatica, condizione che precede in tempo e gravità lo stato di cirrosi.

È stato infatti dimostrato un aumento della sclerostina a livello trascrizionale e sierico nei miociti sia di topi sottoposti ad un regime alimentare di HFD sia di pazienti affetti da obesità (58). Nonostante l'origine a livello del tessuto muscolare, i livelli di sclerostina misurati correlano con l'aggravarsi delle condizioni della steatosi epatica e con l'accumulo di lipidi nel fegato.

Il meccanismo d'azione a livello molecolare della sclerostina in questo contesto è differente dalla canonica inibizione della pathway di Wnt: il trattamento con sclerostina su epatociti umani è in grado di attivare la pathway di mTOR (*mammalian target of rapamycin*), e, grazie a questa via di segnalazione, di inibire il processo autofagico, determinando un aumento dello stress da reticolo endoplasmatico (ER stress) (58).

Inoltre, nel modello animale preso in esame, l'inibizione della sclerostina tramite trattamento *in vivo* con siRNA è stata in grado di far regredire la steatosi e l'accumulo lipidico nei topi, dimostrando quindi il ruolo centrale della sclerostina stessa nell'accumulo di grasso tipico della steatosi epatica (58).

Questi studi suggeriscono quindi che la sclerostina sia direttamente collegata allo sviluppo ed all'aggravamento di alcune malattie epatiche, oltre che a fungere da marcatore delle stesse.

Tuttavia, ulteriori studi hanno evidenziato un *pattern* opposto, osservando ridotti livelli di sclerostina in differenti scenari di malattie epatiche.

Sono stati ad esempio riscontrati ridotti livelli circolanti di sclerostina in modelli di NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*), malattia caratterizzata da una situazione di steatosi epatica in assenza di cause di accumulo di grasso nel fegato, e da differenti anomalie metaboliche sistemiche quali aumentata insulino-resistenza, alterato metabolismo del glucosio, dislipidemia, fino a ipertensione e possibili complicazioni cardiovascolari (59).

Infatti, nelle ossa sia di un modello animale di NAFLD sia di pazienti affetti dalla malattia (59), il livello di mRNA della sclerostina è risultato significativamente *down-regolato*, portando ad una ri-

duzione dei livelli di sclerostina. Questa riduzione sarebbe da attribuire ad una ridotta massa ossea riscontrata in condizioni di HFD, e dalla multifattorialità della NAFLD (che oltre al fegato coinvolge anche altri organi e distretti).

Queste osservazioni sono state confermate in uno studio sulla steatoepatite (NASH) (60). A seconda del contesto, quindi, la sclerostina ricopre un ruolo differente nella patogenesi di queste malattie epatiche.

Questi risultati possono avere un importante significato anche nel contesto della fibrosi epatica, una comune complicazione della steatosi, della cirrosi e di svariate altre malattie epatiche che porta, in ultima analisi, ad una perdita di funzione del fegato.

In questa condizione, nonostante il coinvolgimento della sclerostina sia ancora sconosciuto, i lavori riportati suggeriscono un doppio ruolo, sia nella repressione del meccanismo fibrotico che nella sua induzione. La spiegazione di questo meccanismo apparentemente contraddittorio risiede nella differenza tra i meccanismi di azione, l'inibizione della pathway di Wnt e attivazione di mTOR e blocco dell'autofagia: se infatti l'inibizione di Wnt è infatti stata associata ad un miglioramento della situazione fibrotica, e ad una regressione della stessa (61), l'attivazione della pathway di mTOR e l'inibizione dell'autofagia sono notoriamente coinvolte nello sviluppo della fibrosi nel fegato (61). La sclerostina potrebbe quindi esercitare una funzione sia pro- che anti-fibrotica nel contesto della fibrosi epatica.

Strategie che prevedono l'inibizione della sclerostina sarebbero pertanto da prendere in considerazione per un possibile trattamento delle malattie epatiche in cui la sua espressione risulta aumentata, ma ulteriori studi sono necessari allo scopo di identificare con chiarezza la funzione della sclerostina nei processi patologici a livello del fegato.

Sclerostina e Rene: La Malattia Renale Cronica e la calcificazione vascolare

Considerando la stretta interazione tra tessuto osseo e rene, la sclerostina ed i suoi livelli hanno

una naturale ripercussione anche per le funzioni renali, come si evince anche dallo studio di patologie renali. Il caso più rilevante è rappresentato dalla malattia renale cronica (CKD), malattia complessa e multifattoriale caratterizzata da perdita progressiva dei nefroni che porta ad alterazioni persistenti nella struttura renale (come ad esempio cisti, tumori o malformazioni) e nella sua funzione (con risultati di ipertensione, edema o ritardo nella crescita). Caratteristica comune delle varie forme di CKD è una fibrosi renale iniziale (62). Alterazioni del tessuto osseo e del suo metabolismo sono comuni nella CKD, come ad esempio l'osteodistrofia renale o *Mineral Bone Disorder* (CKD-MBD), caratterizzata da un elevato turnover osseo (63), oltre che da una perdita di funzione dei meccanismi di controllo di calcio e di fosforo, e da livelli aumentati di paratormone e FGF-23. La combinazione di queste condizioni determina, in ultima analisi, alterazioni del tessuto osseo in parametri come mineralizzazione, volume, forza, lunghezza e metabolismo (63). La MBD porta quindi a svariate conseguenze patologiche sia scheletriche che extra-scheletriche, come ad esempio la calcificazione vascolare. Questa si definisce come una mineralizzazione eterotopica dei vasi sanguigni (64), caratterizzata dalla deposizione di calcio-fosfato sulle pareti vascolari.

La calcificazione vascolare origina da danni all'endotelio, che attivano la transizione endotelio-mesenchimale (endoMT). Le cellule mesenchimali così generate acquisiscono successivamente fenotipo *osteoblast-like*, e generano la calcificazione. Numerosi studi accomunano tale processo di calcificazione alla formazione ossea, sia in termini di patogenesi che di progressione (64). La calcificazione vascolare si accompagna inoltre ad un fenomeno noto come "paradosso osteo-vascolare", che associa la ridotta formazione ossea all'aumentare della mineralizzazione dei vasi sanguigni; è da sottolineare come molti dei pazienti con calcificazione vascolare siano infatti osteoporotici (65).

La pathway di Wnt è upregolata nella CKD: numerosi studi hanno infatti riportato l'attivazione della via di segnalazione canonica (e della beta catenina) nelle fasi iniziali della CKD e della fibrosi renale che la caratterizza (66); inoltre, l'azione del paratormone è in grado di aumentare la stabi-

lità dei ligandi Wnt e di aumentare il suo *signaling* (66).

Diversi studi hanno riscontrato livelli aumentati di sclerostina nel siero di pazienti affetti da CKD, correlando in tal modo i valori sierici di sclerostina con quelli di fosfato (67).

Questo aumento dei livelli sierici di sclerostina della CKD, non necessariamente collegato ad un aumento del suo livello trascrizionale, può dipendere sia da una diminuzione del tasso di filtrazione glomerulare (GFR), che causa quindi una maggiore quantità di proteina nel sangue, sia da un aumento della secrezione della sclerostina da parte degli osteociti stessi (68). I livelli sierici di sclerostina, che aumentano all'incremento di paratormone e di FGF23, sono stati quindi proposti come marcatore della CKD (69).

Studi più recenti hanno anche evidenziato che un incremento della secrezione di sclerostina si accompagna ad un'aumentata calcificazione vascolare (70). Gli alti livelli della proteina nella CKD, quindi, sarebbero da attribuire non solo ad un aumento della produzione da parte degli osteociti, ma anche e soprattutto alla sua secrezione ad opera dei vasi sanguigni stessi (70).

Gli elevati livelli di sclerostina sono stati inizialmente associati positivamente al progredire della calcificazione vascolare ed utilizzati come marcatore della stessa, nonostante il meccanismo di azione della sclerostina che dovrebbe inibire la formazione ossea, e quindi ostacolare la mineralizzazione ectopica tipica della calcificazione vascolare.

Alcuni lavori hanno interpretato questo aumento dell'espressione di sclerostina nei vasi sanguigni in calcificazione come un tentativo di risposta al danno, piuttosto che come causa dello stesso (71): il continuo rilascio di sclerostina dovrebbe, in questa ipotesi di meccanismo, arrestare o limitare l'attivazione costitutiva della pathway canonica di Wnt, che come già descritto rimane fondamentale sia nelle prime fasi della CKD.

Studi mirati ad inibire l'attività della sclerostina in questo contesto hanno associato l'inibizione della sclerostina ad un peggioramento delle condizioni di calcificazione vascolare, come riscontrato in modelli *in vitro* e in modelli animali (72). Infatti, topi knock out per *SOST* sottoposti ad induzione della calcificazione vascolare presentano questo

processo notevolmente incrementato rispetto ad animali wild-type, con coinvolgimento dei maggiori vasi sanguigni (come l'aorta, che in aggiunta presenta un elevato ammontare di calcio). Questi dati sono stati confermati bloccando l'attività della sclerostina tramite un anticorpo specifico (73); inoltre, l'incremento della calcificazione vascolare si associa ad un'aumentata espressione sia di ligandi della pathway di Wnt, sia di suoi geni target. Il meccanismo molecolare proposto non differisce dal canonico meccanismo della sclerostina, e prevede l'interazione con LRP5 in sede vascolare.

Questi dati, nel loro complesso, tendono a cementare l'ipotesi che l'aumentato livello di sclerostina riscontrato nella CKD sia un meccanismo di feedback negativo, e che la proteina sia sintetizzata direttamente a livello dei vasi calcificati nel tentativo di rallentare la mineralizzazione ectopica.

L'utilizzo di strategie come il trattamento con romosozumab, allo scopo di ridurre l'espressione della sclerostina nel contesto della CKD e della calcificazione vascolare, sarebbe quindi da rivedere, in quanto il rischio di aggravare il danno causato da queste patologie sarebbe incrementato. Sono tuttavia necessari ulteriori studi riguardo questo meccanismo di *feedback* negativo, allo scopo di identificarlo con chiarezza e di poterlo sfruttare a scopi terapeutici per far regredire la mineralizzazione aberrante dei vasi sanguigni nella CKD.

Conclusioni

Sebbene la sclerostina sia principalmente prodotta dagli osteociti e svolga un ruolo essenziale nel rimodellamento osseo, recenti lavori dimostrano come essa possa svolgere rilevanti funzioni in ambito extra-scheletrico. Pertanto, la conoscenza di possibili altri meccanismi di azione della proteina è essenziale per comprendere tutte le manifestazioni cliniche dovute alla sua assenza, per prevenire eventuali effetti collaterali dovuti ad una sua modulazione da un trattamento farmacologico, e per poter utilizzare il romosozumab anche per altre patologie.

Ringraziamenti

Si ringrazia Cristina Ciamarone per l'artwork e la preparazione della figura.

RIASSUNTO La sclerostina è un regolatore chiave dell'attività di rimodellamento osseo; è secreta principalmente dagli osteociti, e riduce l'attività degli osteoblasti e la formazione ossea inibendo la via di segnalazione di Wnt/ β -Catenina. La carenza di espressione della sclerostina è associata ad una serie di patologie caratterizzate da un eccesso di formazione ossea sia nell'uomo che in modelli animali.

Recentemente, un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro la sclerostina (romosozumab) si è dimostrato efficace per stimolare la formazione ossea in pazienti con osteoporosi. La comprensione dei meccanismi tramite cui la sclerostina esplica la sua azione è importante per identificare altri scenari che si potrebbero aprire con il trattamento anti-sclerostina. Infatti, in questo articolo abbiamo riportato studi che descrivono funzioni extra-scheletriche della sclerostina.

Keywords: *Sclerostina, osteociti, Wnt.*

Bibliografia

1. Del Fattore A, Teti A, Rucci N. Bone cells and the mechanisms of bone remodelling. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012; 4 (6): 2302-2321.
2. Roodman GD. Advances in bone biology: the osteoclast. *Endocr Rev*. 1996; 17: 308-332.
3. Gudrun Stenbeck: Formation and function of the ruffled border in osteoclasts. *Sem Cell Dev Biol*. 2002; 13: 285-292.
4. Nesbitt SA, Horton MA. Trafficking of matrix collagens through bone-resorbing osteoclasts. *Science*. 1997; 276: 266-269.
5. Bennett CN, Longo KA, et al. Regulation of osteoblastogenesis and bone mass by Wnt 10b. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 2005; 102: 3324-3329.
6. Franz-Odenaal TA, Hall BK, Witten PE. Buried alive: how osteoblasts become osteocytes. *Dev Dyn*. 2006; 235: 176-190.
7. Poole KE, Van Bezooijen RL, Loveridge N, et al. Sclerostin is a delayed secreted product of osteocytes that inhibits bone formation *FASEB J*. 2005; 19 (13) 1842-1844.
8. Baron R, Kneissel M. WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments- *Nat. Med*. 2013; 19 (2) 179-192.
9. Gori F, Lerner U, Ohlsson C, Baron R. A new WNT on the bone: WNT16, cortical bone thickness, porosity and fractures. *Bonekey Rep*. 2015; 4: 669.
10. Veverka V, Henry AJ, Slocombe PM, et al. Characterization of the structural features and interactions of sclerostin: Molecular insight into a key regulator of Wnt-mediated bone formation. *J. Biol. Chem*. 2009; 284: 10890-10900.
11. Holdsworth G, Slocombe P, Doyle C, et al. Characterization of the interaction of sclerostin with the low density lipoprotein receptor-related protein (LRP) family of Wnt co-receptors. *J. Biol. Chem*. 2012; 287: 26464-26477.
12. Chang MK, Kramer I, Huber T, et al. Disruption of Lrp4 function by genetic deletion or pharmacological blockade increases bone mass and serum sclerostin levels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2014; 111: E5187-E5195.
13. Bullock WA, Hoggatt AM, Horan DJ, et al. Lrp4 Mediates Bone Homeostasis and Mechanotransduction through Interaction with Sclerostin *In Vivo*. *iScience*. 2019; 20: 205-215.
14. Dallas SL, Bonewald LF. Dynamics of the transition from osteoblast to osteocyte. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2010; 1192 (1): 437-443.
15. Xiong J, Piemontese M, Onal M, et al. Osteocytes, not osteoblasts or lining cells, are the main source of the RANKL required for osteoclast formation in remodeling bone. *PLoS One*. 2015; 10 (9). Article e0138189.
16. Pederson L, Ruan M, Westendorf JJ, et al. Regulation of bone formation by osteoclasts involves Wnt/BMP signaling and the chemokine sphingosine-1-phosphate *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008; 105 (52): 20764-20769.
17. Eda H, Santo L, Wein MN, et al. Regulation of sclerostin expression in multiple myeloma by Dkk-1; a potential therapeutic strategy for myeloma bone disease. *J. Bone Miner. Res*. 2016; 31 (6): 1225-1234.
18. Jager A, Gotz W, Lossdorfer S, Rath-Deschner B. Localization of SOST/sclerostin in cementocytes in vivo and in mineralizing periodontal ligament cells in vitro *J. Periodontal Res*. 2010; 45 (2): 246-254.
19. Van Bezooijen RL, Bronckers AL, Gortzak RA, et al. Sclerostin in mineralized matrices and van Buchem disease. *J. Dent. Res*. 2009; 88 (6): 569-574.
20. Roudier M, Li X, Niu QT, et al. Sclerostin is expressed in articular cartilage but loss or inhibition does not affect cartilage remodeling during aging or following mechanical injury. *Arthritis Rheum*. 2013; 65 (3): 721-731.
21. Wehmeyer C, Frank S, Beckmann D, et al. Sclerostin inhibition promotes TNF-dependent inflammatory joint destruction. *Sci. Transl. Med*. 2016; 8 (330): 330-335.
22. Colucci S, Brunetti G, Oranger A, et al. Myeloma cells suppress osteoblasts through sclerostin secretion. *Blood Cancer J*. 2011; 1 (6): Article e27.
23. Brunetti G, Oranger A, Mori G, et al. Sclerostin is overexpressed by plasma cells from multiple myeloma patients. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2011; 1237: 19-23.
24. Rina Iwamoto, Masanori Koide, Nobuyuki Udagawa, Yasuhiro Kobayashi. Positive and Negative Regulators

- of Sclerostin Expression. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (9): 4895.
25. Glass DA, Bialek P, Ahn JD, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev. Cell.* 2005; 8: 751-764.
 26. Stolina M, Dwyer D, Niu QT, et al. Temporal changes in systemic and local expression of bone turnover markers during six months of sclerostin antibody administration to ovariectomized rats. *Bone.* 2014; 67: 305-313.
 27. Wijenayaka AR, Kogawa M, Lim HP, et al. Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a RANKL-dependent pathway. *PLoS One.* 2011; 6 (10): Article e25900.
 28. Wei W, Zeve D, Suh JM, et al. Biphasic and dosage-dependent regulation of osteoclastogenesis by beta-catenin. *Mol. Cell. Biol.* 2011; 31 (23): 4706-4719.
 29. Loots GG, Kneissel M, Keller H, et al. Genomic deletion of a long-range bone enhancer misregulates sclerostin in Van Buchem disease. *Genome Res.* 2005; 15: 928-935.
 30. Collette NM, Genetos DC, Economides AN, et al. Targeted deletion of Sost distal enhancer increases bone formation and bone mass. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109: 14092-14097.
 31. Keller H, Kneissel M. SOST is a target gene for PTH in bone. *Bone.* 2005; 37: 148-158.
 32. Wein MN, Spatz J, Nishimori S, et al. HDAC5 controls MEF2C-driven sclerostin expression in osteocytes. *J. Bone Miner. Res.* 2015; 30: 400-411.
 33. Gould NR, Williams KM, Joca HC, et al. Disparate bone anabolic cues activate bone formation by regulating the rapid lysosomal degradation of sclerostin protein. *eLife.* 2021; 10: e64393.
 34. Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F. Prostanoid receptors: Structures, properties, and functions. *Physiol Rev.* 1999; 79: 1193-1226.
 35. Genetos DC, Yellowley CE, Loots GG. Prostaglandin E2 signals through PTGER2 to regulate sclerostin expression. *PLoS One.* 2011; 6: e17772.
 36. lackwell KA, Raisz LG, Pilbeam CC. Prostaglandins in bone: bad cop, good cop? *Trends Endocrinol Metab.* 2010; 21: 294-301.
 37. Billot X, Chateaneuf A, Chauret N, et al. Discovery of a potent and selective agonist of the prostaglandin EP4 receptor. *Bioorg Med Chem Lett.* 2003; 13: 1129-1132.
 38. Gardiner PJ. Characterization of prostanoid relaxant/inhibitory receptors (psi) using a highly selective agonist, TR4979. *Br J Pharmacol.*
 39. Walker EC, McGregor NE, Poulton IJ, et al. Oncostatin M promotes bone formation independently of resorption when signaling through leukemia inhibitory factor receptor in mice. *J. Clin. Investig.* 2010; 120: 582-592.
 40. Robling AG, Niziolek PJ, Baldrige LA, et al. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. *J. Biol. Chem.* 2008; 283: 5866-5875.
 41. Tu X, Rhee Y, Condon KW, et al. Sost downregulation and local Wnt signaling are required for the osteogenic response to mechanical loading. *Bone.* 2012; 50 (1): 209-217.
 42. Qin L, Liu W, Cao H, Xiao G. Molecular mechanosensors in osteocytes. *Bone Res.* 2020; 8: 23.
 43. Li X, Han L, Nookaew I, et al. Stimulation of Piezo1 by mechanical signals promotes bone anabolism. *eLife.* 2019; 8: e49631.
 44. Ohyama Y, Nifuji A, Maeda Y, et al. Spatiotemporal association and bone morphogenetic protein regulation of sclerostin and osterix expression during embryonic osteogenesis. *Endocrinology.* 2004; 145: 4685-4692.
 45. Kamiya N, Kobayashi T, Mochida Y, et al. Wnt inhibitors Dkk1 and Sost are downstream targets of BMP signaling through the type IA receptor (BMPRIA) in osteoblasts. *J. Bone Miner. Res.* 2010; 25: 200-210.
 46. van Lierop AH, Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Sclerostin deficiency in humans. *Bone.* 2017; 96: 51-62. doi: 10.1016/j.bone.2016.10.010.
 47. Beighton P, Durr L, Hamersma H. The clinical features of Sclerosteosis: A Review of the manifestations in twenty-five affected individuals. *Ann Intern Med.* 1976; 84: 393-397. doi: 10.7326/0003-4819-84-4-393.
 48. du Plessis JJ. Sclerosteosis: neurosurgical experience with 14 cases *J Neurosurg.* 1993; 78: 388-392. doi: 10.3171/jns.1993.78.3.0388.
 49. Gardner JC, van Bezooijen RL, Mervis B, et al. Bone mineral density in sclerosteosis; affected individuals and gene carriers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 6392-6395. doi: 10.1210/jc.2005-123.
 50. Hamersma H, Gardner J, Beighton P. The natural history of sclerosteosis. *Clin Genet.* 2003; 63: 192-197.
 51. Hamersma H, Hofmeyr L. Too much bone: the middle ear in sclerosing bone dysplasias. *Adv Oto-Rhino-Laryngol.* 2007; 65.
 52. Dreyer T, Shah M, Doyle C, et al. Gill Holdsworth. Recombinant sclerostin inhibits bone formation in vitro and in a mouse model of sclerosteosis. *J Orthop Translat.* 2021; 29: 134-142.
 53. van Lierop AH, Appelman-Dijkstra NM, Papapoulos SE. Sclerostin deficiency in humans. *Bone.* 2017; 96: 51-62. doi: 10.1016/j.bone.2016.10.010. Epub 2016 Oct 11.
 54. van Egmond M, Dijkers F, Boot A, et al. A rare cause of facial nerve palsy in children: hyperostosis corticalis generalisata (Van Buchem disease). Three new pediatric cases and a literature review. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012; 16: 740-743.
 55. Leupin O, Piters E, Halleux C, et al. Bone overgrowth-associated mutations in the LRP4 gene impair sclerostin facilitator function. *J. Biol. Chem.* 2011; 286: 19489-19500.
 56. Perugorria MJ, Olaizola P, Labiano I, et al. Wnt- β -catenin signalling in liver development, health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 16: 121-136.
 57. Rhee Y, Kim WJ, Han KJ, et al. Effect of liver dysfunction on circulating sclerostin. *J Bone Miner Metab.* 2014; 32 (5): 545-549.
 58. Oh H, Park SY, Cho W, et al. Sclerostin aggravates insulin signaling in skeletal muscle and hepatic steatosis

- via upregulation of ER stress by mTOR-mediated inhibition of autophagy under hyperlipidemic conditions. *J Cell Physiol.* 2022; 237 (11): 4226-4237.
59. Zhou F, Wang Y, Li Y, et al. Decreased Sclerostin Secretion in Humans and Mice With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 707505.
60. Polyzos SA, Anastasilakis AD, Kountouras J, et al. Circulating sclerostin and Dickkopf-1 levels in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Bone Miner Metab.* 2016; 34 (4): 447-456.
61. Di Gregorio J, Robuffo I, Spalletta S, et al. The Epithelial-to-Mesenchymal Transition as a Possible Therapeutic Target in Fibrotic Disorders. *Front Cell Dev Biol.* 2020; 8: 607483.
62. vans M, Lewis RD, Morgan AR, et al. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. *Adv Ther.* 2022; 39 (1): 33-43. doi: 10.1007/s12325-021-01927-z.
63. Waziri B, Duarte R, Naicker S. Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD): Current Perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2019; 12: 263-276.
64. Jiang H, Li L, Zhang L, et al. Role of endothelial cells in vascular calcification. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 895005.
65. El-Husseini A, Abdalbary M, Lima F, et al. Low turnover renal osteodystrophy with abnormal bone quality and vascular calcification in patients with mild-to-moderate CKD. *Kidney Int. Rep.* 2022; 7 (5): 1016-1026.
66. Zhang L, Adu IK, Zhang H, Wang J. The WNT/ β -catenin system in chronic kidney disease-mineral bone disorder syndrome. *Int Urol Nephrol.* 2023 Mar 24.
67. Thambiah S, Roplekar R, Manghat P, et al. Circulating sclerostin and Dickkopf-1 (DKK1) in predialysis chronic kidney disease (CKD): relationship with bone density and arterial stiffness. *Calcif Tissue Int.* 2012; 90: 473-480.
68. Cejka D, Marculescu R, Kozakowski N, et al. Renal elimination of sclerostin increases with declining kidney function. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99: 248-255.
69. Williams MJ, White SC, Joseph Z, Hruska KA. Updates in the chronic kidney disease-mineral bone disorder show the role of osteocytic proteins, a potential mechanism of the bone-Vascular paradox, a therapeutic target, and a biomarker. *Front Physiol.* 2023; 14: 1120308.
70. Bisson S-K, Ung R-V, Picard S, et al. High calcium, phosphate and calcitriol supplementation leads to an osteocyte-like phenotype in calcified vessels and bone mineralisation defect in uremic rats. *J. Bone Mineral Metabolism.* 2019; 37 (2): 212-223.
71. Li M, Zhou H, Yang M, Xing C. Relationship between serum sclerostin, vascular sclerostin expression and vascular calcification assessed by different methods in ESRD patients eligible for renal transplantation: A cross-sectional study. *Int. Urology Nephrol.* 2019; 51 (2): 311-323. doi: 10.1007/s11255-018-2033-4.
72. Maré A, D'Haese PC, Verhulst A. The Role of Sclerostin in Bone and Ectopic Calcification. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (9): 3199.
73. De Maré A, Opdebeeck B, Neven E. Sclerostin protects against vascular calcification development in mice. *J. Bone Mineral Res.* 2022; 37 (4): 687-699.

Sclerostina: aspetti clinici nel crosstalk muscolo e osso

Sclerostin: clinical insights in muscle and bone crosstalk

Antimo Moretti, Marco Paoletta, Sara Liguori, Ilaria Menditto, Massimo Centaro, Giovanni Iolascon

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

SUMMARY Sclerostin is a protein encoded by gene SOST, mostly expressed in osteocytes. First described in the pathogenesis of three disorders, sclerosteosis, van Buchem's disease, and craniodiaphyseal dysplasia, sclerostin has been identified as an important regulator of bone homeostasis. It controls bone formation by osteoblasts through inhibition of the canonical Wnt signaling pathway. Recent studies highlighted a hypothetical role of sclerostin also in myogenesis, thus modulating the interaction between bone and muscle. The improvement of knowledge about the muscle-bone crosstalk can represent a turning point in the development of therapeutic strategies for osteosarcopenia.

Keywords: *Sclerostin, osteocytes, Wnt-pathway, myoblasts, osteoporosis, muscle mass, muscle strength, falls, romo-sozumab, osteosarcopenia.*

Introduzione

Il tessuto osseo e il tessuto muscolare sono intimamente connessi tra loro da un punto di vista biomeccanico (1). Mentre l'osso svolge un ruolo di sostegno, il muscolo consente la locomozione attraverso l'interazione delle proteine contrattili all'interno dei sarcomeri; inoltre, entrambi i tessuti regolano il metabolismo energetico mediante la produzione e la distribuzione di vari substrati (2). È ormai noto che questi tessuti agiscono come organi endocrini, mediante la produzione di molecole sia di derivazione muscolare, definite miochine (3), come la miostatina, alcune interleuchine, l'irina, il fibroblast growth factor-(FGF)-2, sia tramite sostanze prodotte dall'osso, come il fibroblast growth factor (FGF)-23, la prostaglandina E2, il transforming growth factor (TGF)- β , l'osteocalcina e la sclerostina (4). Fattori genetici (5) ed epi-

genetici, inclusi l'invecchiamento (6) e i fattori nutrizionali (7), concorrono alla modulazione del cross-talk esistente tra osso e muscolo. Una conoscenza approfondita della funzione delle molecole coinvolte in questo complesso sistema di interconnessione tissutale, in particolar modo della sclerostina, risulta necessaria al fine di individuare strategie terapeutiche utili nel management delle patologie dell'osso e del muscolo, inclusa l'osteosarcopenia.

La sclerostina tra turnover osseo e rigenerazione muscolare

Lo scheletro è sottoposto ad un continuo rimodellamento che coinvolge diversi fattori sistemici e locali, responsabili della regolazione di vie di segnale intracellulari. Come è noto, gli osteoclasti, di

origine ematopoietica, sono deputati al riassorbimento osseo, mentre gli osteoblasti-osteociti, di origine mesenchimale, sono responsabili della produzione di tessuto osseo (8). Gli osteoblasti, d'altronde, producono due fattori responsabili della maturazione degli osteoclasti, il macrophage colony-stimulating factor (Csf1/M-CSF) ed il receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (Tnfsf11/RANKL), che si lega alla superficie degli osteoclasti mediante il recettore RANK; inoltre, gli osteoblasti producono l'osteoprotegerina (OPG), che inibisce l'interazione RANKL-RANK (9, 10). La formazione di tessuto osseo segue una cascata di segnalazione intracellulare, regolata dalle proteine Wnt che si legano ad un complesso co-recettore, composto dalla proteina Frizzled (Fz) e dalla low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6 (LRP5/6). Il segnale viene trasmesso attraverso il reclutamento a livello intracellulare di una famiglia di proteine, denominate disheveled (Dvl) e, a seconda della specificità delle Wnt e del Fz che si legano alla LRP5/6, si possono attivare tre vie di segnale indipendenti: canonica, non canonica o calcio-dipendente. La via canonica Wnt regola la formazione ossea a valle di LRP5/6 e si basa principalmente sulla stabilizzazione della β -catenina citosolica. In assenza di proteine Wnt, la β -catenina è fosforilata da diverse chinasi, tra cui la glicogeno-sintasi chinasi 3 (GSK-3), e destinata all'ubiquitinazione e alla degradazione da parte del proteasoma. Il legame di Wnt al suo complesso recettoriale determina l'inibizione dell'attività di GSK-3 e di conseguenza previene la degradazione della β -catenina (11). Pertanto, la β -catenina viene traslocata all'interno del nucleo degli osteoblasti, con conseguente trascrizione e up-regulation di geni responsabili della differenziazione, proliferazione e sopravvivenza degli osteoblasti stessi (12). Esistono diversi sistemi di regolazione della via canonica. Tra quelli extracellulari, un primo gruppo comprende le proteine di secrezione correlate a Fz (SFRP) che legano e neutralizzano le proteine Wnt, agendo come recettori Fz escasolubili e prevenendo il legame di Wnt a Fz, mentre il secondo gruppo comprende le proteine Dickkopf (DKK) e sclerostina (SOST), prodotte da osteoblasti e osteociti maturi, che si legano e inattivano la segnalazione dai recettori LRP5/6 (13, 14). L'inibizione della via canonica Wnt determina,

altresì, una ridotta produzione di OPG e una maggiore espressione di RANK-L, con conseguente aumento della differenziazione degli osteoclasti (15). In topi mancanti del gene SOST, si osserva un aumento di OPG, ma non di RANK-L, a dimostrazione del fatto che l'espressione del gene SOST è necessaria al fine di aumentare i livelli di RANK-L attraverso l'attivazione della via canonica Wnt. Inoltre, nei topi che esprimono la forma attiva dominante della β -catenina a livello degli osteociti, l'utilizzo di anticorpi anti-sclerostina ha evidenziato un aumento dell'OPG e una riduzione dei livelli di RANK-L, dando ulteriore conferma che l'aumento dei livelli di RANK-L dipende dalla funzione della sclerostina e che la regolazione della via canonica Wnt-mediata è finalizzata alla produzione di tessuto osseo solo a livello degli osteociti e non degli osteoblasti in quanto i livelli di RANK-L si modulano solo a livello degli osteociti (16, 17). Gli osteociti, incorporati nella matrice mineralizzata dell'osso, agiscono come meccano-sensori, ovvero regolano la formazione di osso in base agli stimoli provenienti dalle sollecitazioni meccaniche. Gli osteociti, stimolati dal carico, producono ossido nitrico (NO), prostaglandina E2 (PGE₂) e Adenosina Trifosfato (ATP) responsabili della proliferazione e della differenziazione degli osteoblasti, e riducono l'espressione della sclerostina, con conseguente riduzione dell'inibizione della via canonica Wnt-mediata (18, 19). Inoltre, la PGE₂ induce la differenziazione dei precursori mesenchimali in mioblasti e, in seguito allo shear stress, viene rilasciata dagli osteociti al fine di migliorare la funzione muscolare (20). Analogamente la produzione di proteine Wnt1 e Wnt3a, indotta dallo shear stress, interviene nella differenziazione delle cellule satellite muscolari modulando l'espressione di alcuni fattori di regolazione del tessuto muscolare (21). In particolare, le proteine Wnt3a e Wnt4 sembrerebbero essere coinvolte nel crosstalk tra muscolo ed osso: Wnt3a attiva la via canonica, mentre la Wnt4 attiva sia la via canonica sia quella non canonica favorendo la differenziazione e la proliferazione dei mioblasti C2C12 e contrastando così l'espressione della via mediata da Notch, responsabile della quiescenza delle cellule satellite (22). Sebbene il meccanismo non sia ancora stato ben chiarito, anche nel tessuto muscolare la sclerostina agisce come inibitore della via

mediata dalle proteine Wnt, contrastando, quindi, i meccanismi di rigenerazione muscolare (23-25). Non è ancora del tutto chiaro se le cellule muscolari producano anche la sclerostina. Tuttavia, è stato rilevato mRNA del gene SOST in vari tessuti, compresi quelli muscolari. È da notare che nei topi privi del gene SOST, è stata osservata un'aumentata massa ossea insieme a una tendenza all'aumento della massa magra, senza sostanziali variazioni del peso corporeo (26). Un recente studio ha dimostrato che la sclerostina prodotta da mioblasti C2C12 ha effetti inibitori paracrini sulla differenziazione delle cellule osteoprogenitrici 2T3, potenziando l'azione della sclerostina prodotta dagli osteociti (27).

Diversi fattori sistemici e locali regolano l'espressione di SOST/sclerostina da parte degli osteociti. Ad esempio, i livelli di sclerostina sono aumentati nei pazienti immobilizzati a lungo termine e si correlano negativamente con i marcatori di formazione ossea (28); inoltre la concentrazione di sclerostina sembrerebbe condizionata anche dal genere, in quanto sono stati riscontrati livelli di sclerostinemia maggiori negli uomini rispetto alle donne (29).

La sclerostina è prodotta quasi esclusivamente dagli osteociti, che esprimono anche i recettori per la 1,25 diidrossivitamina D3. Gli osteociti regolano la produzione di tessuto osseo mediante la via di segnalazione Wnt. L'efficienza di tale pathway è modulata da segnali di co-stimolazione provenienti da vie attivate dalla 1,25 diidrossivitamina D3, o da inibitori di Wnt come la sclerostina (30). In letteratura è stato riportato che il trattamento con vitamina D riduce la sclerostinemia in giovani donne adulte con ipovitaminosi D. In particolare, Cidem et al. (31) hanno arruolato 26 giovani donne (32,5±7,2 anni) che sono state sottoposte a trattamento per via orale con calcio (1.200 mg/giorno per 2 mesi) e vitamina D3 (300.000 UI/settimana per 1 mese). Il protocollo prevedeva la somministrazione di vitamina D3 il primo giorno di trattamento (giorno 0), mentre le dosi successive sono state somministrate nei giorni 7, 14 e 21 dall'inizio del trattamento. I livelli sierici basali di 25(OH)D3 e sclerostina erano rispettivamente 5,7±2,4 ng/mL e 39,1±14,4 pg/mL. A seguito della supplementazione la calcifediemia è risultata significativamente aumentata del 308% (62,4±18,7 ng/mL,

$p < 0,0001$) mentre la sclerostinemia risultava significativamente ridotta del 17,5% (29,3±8,8 pg/mL, $p < 0,0001$). D'altro canto, un RCT *vs* placebo (314 soggetti di età >65 anni) basato sulla supplementazione di vitamina D e calcio ha evidenziato un aumento dei livelli sierici di sclerostina negli uomini del gruppo di intervento, mentre non è stata rilevata alcuna variazione della sclerostinemia nelle donne (32). In particolare, le concentrazioni sieriche di sclerostina, nel caso degli uomini, risultavano aumentate del 13,1% nel gruppo sottoposto a trattamento e diminuite del 10,9% nel gruppo placebo ($p < 0,005$). Le donne, invece, presentavano livelli di sclerostinemia diminuiti del 12,5% in seguito alla supplementazione di calcio e vitamina D, così come il gruppo placebo che presentava una diminuzione del 3,7% (risultati statisticamente non significativi). La risposta osservata negli uomini era compatibile con le diminuzioni osservate di PTH e osteocalcina che si sono verificate durante la supplementazione di calcio e vitamina D; al contrario i livelli sierici di sclerostina nelle donne risultavano diminuiti, anche se non in modo significativo, nonostante il calo di PTH e osteocalcina. Non sono chiare le ragioni per le quali le risposte al trattamento siano state variabili in relazione al sesso. Si può ipotizzare una correlazione con i differenti livelli basali di attività fisica: negli uomini, i livelli di attività fisica più alti riportati potrebbero aver determinato una maggiore sensibilizzazione all'aumento della sclerostinemia in risposta alla supplementazione.

Nuove strategie terapeutiche: il romosozumab

Il romosozumab è un anticorpo monoclonale umanizzato approvato per il trattamento dell'osteoporosi dalla Food and Drug Administration (FDA) nell'aprile 2019, dall'European Medicines Agency (EMA) nel mese di febbraio 2020 e dalle Agenzie di Regolamentazione Nazionali in Giappone, Corea del Sud, Australia e Canada (33). Legando la sclerostina e neutralizzandone gli effetti nel tessuto osseo umano, esplica una duplice azione: stimola l'aumento della produzione di tessuto osseo e la diminuzione del riassorbimento, determi-

nando un rapido e cospicuo incremento della BMD e una significativa riduzione del rischio di fratture da fragilità vertebrali, non vertebrali e femorali. Nello specifico, il romosozumab promuove la differenziazione e l'attività degli osteoblasti favorendo la conversione delle bone-lining cells in osteoblasti, la differenziazione delle cellule progenitrici in senso osteoblastico e la sintesi di matrice ossea da parte degli osteoblasti maturi. Allo stesso tempo riduce l'attività degli osteoclasti e, di conseguenza, il riassorbimento osseo mediante la regolazione degli attivatori degli osteoclasti RANKL e CSF-1 e degli inibitori OPG e Wisp-1 (34).

Effetti del romosozumab sulla densità minerale ossea

Gli studi clinici che hanno portato all'approvazione del romosozumab da parte delle agenzie regolatorie hanno dimostrato significativi miglioramenti della BMD della colonna vertebrale e dell'estremo prossimale del femore (35). In particolare, studi di fase 2 e 3 e due metanalisi, hanno riportato un aumento della BMD del rachide lombare del 12,1-13,3%, del collo del femore del 2,2-5,9% e dell'anca totale del 2,5-6,9% in seguito alla somministrazione di romosozumab per 12 mesi in pazienti con osteoporosi, in particolare nelle donne in post-menopausa (36).

Lo studio di fase 3 STRUCTURE, nello specifico, presentava come endpoint primario la variazione percentuale media (a 6 mesi e a 12 mesi dall'inizio del trial) della BMD rispetto al valore basale valutata con la Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) in donne in post-menopausa, che precedentemente alla partecipazione al trial avevano assunto bisfosfonati. In questo studio, 206 pazienti nel gruppo romosozumab e 209 nel gruppo teriparatide sono stati inclusi nell'analisi di efficacia primaria. Nel corso dei 12 mesi, la variazione percentuale media rispetto al valore basale della BMD dell'anca totale è stata del 2,6% nel gruppo che aveva assunto romosozumab e del -0,6% nel gruppo teriparatide. Inoltre, in un'analisi successiva alla conclusione del trial, è stata esclusa la possibile correlazione tra l'aumento del propeptide N-terminale del procollagene di tipo I (P1NP), un marker di formazione ossea, e la risposta densitometrica

al trattamento con teriparatide o romosozumab, in quanto sebbene entrambi i gruppi presentassero un aumento di tale biomarker, solo quelli trattati con romosozumab presentavano un aumento della BMD femorale (37). Lo studio di fase 3 BRIDGE ha evidenziato come il trattamento con romosozumab per 12 mesi determini un aumento della BMD vertebrale e del femore rispetto al placebo anche negli uomini affetti da osteoporosi (38).

Effetti del romosozumab sul rischio di fratture da fragilità

Lo studio FRAME (39), durante il quale sono state arruolate 7.180 donne in post-menopausa che avevano un T-score compreso tra -2,5 e -3,5 deviazioni standard (DS) a livello dell'anca totale o del collo del femore, aveva come endpoint primario l'incidenza cumulativa di nuove fratture vertebrali a 12 mesi e 24 mesi. I pazienti hanno ricevuto in modo randomizzato iniezioni sottocutanee di romosozumab (alla dose di 210 mg) o di placebo mensilmente per 12 mesi; successivamente, i pazienti di ciascun gruppo hanno ricevuto denosumab per 12 mesi, alla dose di 60 mg, somministrato per via sottocutanea ogni 6 mesi. A 12 mesi, si erano verificate nuove fratture vertebrali in 16 su 3.321 pazienti (0,5%) nel gruppo romosozumab, rispetto a 59 su 3.322 (1,8%) nel gruppo placebo, rappresentando un rischio inferiore del 73% nei pazienti trattati con romosozumab. A 24 mesi, i tassi di fratture vertebrali erano significativamente più bassi nel gruppo romosozumab rispetto al gruppo placebo dopo che ciascun gruppo era passato a denosumab (0,6% dei pazienti del gruppo romosozumab rispetto al 2,5% del gruppo placebo, ovvero un rischio inferiore del 75% con romosozumab).

Inoltre, lo studio ARCH, condotto su 2.046 donne in post-menopausa, ha evidenziato un ridotto rischio di nuove fratture vertebrali e femorali nel gruppo di pazienti trattate nei primi 12 mesi con romosozumab e successivamente con alendronato rispetto al gruppo trattato con alendronato per tutta la durata del trial. In particolare, il gruppo in terapia sequenziale ha mostrato un rischio significativamente inferiore del 48%, 27% e 19% di fratture vertebrali, cliniche e non vertebrali, rispetto alle donne trattate con alendronato (40).

Effetti della sclerostina sulla massa muscolare e sulla performance fisica

Osteoporosi e sarcopenia condividono fattori di rischio e spesso coesistono (osteosarcopenia), aumentando l'incidenza di fragilità clinica, cadute, fratture da fragilità scheletrica, ospedalizzazione e mortalità. Diversi studi sono stati condotti per identificare biomarcatori diagnostici e bersagli terapeutici comuni nei pazienti affetti da entrambe le malattie (41, 42). Proteine di origine muscolare, le miochine, come le interleuchine 6, 7 e 15 e la miostatina sono responsabili di una maggiore osteoclastogenesi, mentre la connexina 43 e l'osteocalcina, di derivazione ossea, modulano il catabolismo a livello muscolare (43).

È stato ipotizzato un ruolo della sclerostina nel crosstalk muscolo-osso, ma gli effetti di questa proteina e quelli relativi alla sua modulazione farmacologica sul tessuto muscolare sono ancora poco chiari (44). Ad esempio, in topi mancanti del gene della sclerostina si assiste a un incremento della densità ossea, ma ad una riduzione della massa muscolare, suggerendo che l'inibizione della sclerostina potrebbe determinare una diminuzione della massa muscolare e, teoricamente, un aumento della fragilità ossea e del rischio di cadute (45). Al contrario, in pazienti obesi fragili è stata riportata una correlazione significativa, seppur debole, tra massa muscolare della coscia e i livelli sierici di sclerostina ($r=-0,23$, $P<0,05$) (46).

Inoltre, sebbene sia noto che la sedentarietà e l'immobilizzazione producano un aumento della secrezione di sclerostina, Pickering et al. hanno dimostrato che i livelli sierici di questa proteina aumentano acutamente e in modo significativo in risposta all'attività fisica. Nello specifico in una coorte di giovani donne sane, 23 partecipanti (età media \pm SD: $22,9\pm 1,5$ anni) che effettuavano un test da sforzo presentavano un rialzo della sclerostina rispetto al valore basale del 44% (410 ± 27 vs 290 ± 19 pg/mL), mentre le 9 donne ($26,1\pm 3,1$ anni) che erano a riposo mostravano valori stabili di sclerostinemia (303 ± 20 vs 294 ± 20 pg/mL) (47). Tale risultato era stato precedentemente ipotizzato da Amrein et al. (29), che avevano rilevato la sclerostinemia di una coorte (età media di 44,1 anni) di 127 uomini e 34 donne in premenopausa,

dimostrandone un calo in relazione ad una attività fisica più intensa, rispetto al risultato ottenuto nel caso di gruppi che effettuavano una attività fisica più moderata ($43,2$ pmol/l vs $51,7$ pmol/l; $p=0,04$); inoltre, la sclerostinemia presentava differenze di genere, risultando più elevata negli uomini rispetto alle donne ($49,8\pm 17,6$ vs $37,2\pm 15,2$ pmol/l; $p<0,001$).

Un recente studio condotto su 129 pazienti anziani coreani (età media 69 anni) ha evidenziato livelli sierici di sclerostina significativamente più bassi nei soggetti affetti da sarcopenia, anche dopo aver considerato gli effetti confondenti di altri fattori quali età, sesso e BM (48). In particolare, tenendo conto di vari parametri strutturali e funzionali come massa muscolare, forza di presa, velocità del cammino, tempo di completamento del five chair stands, short physical performance battery e il sarcopenia phenotype score, si evidenziava che l'aumento della massa e della forza muscolare era dose-dipendente in relazione all'aumento della sclerostinemia, mentre non risultava significativa l'associazione tra i livelli sierici di sclerostina e la performance fisica. Pertanto, secondo gli autori, il rischio di sarcopenia sembra diminuire all'aumentare dei livelli sierici di sclerostina, suggerendo un'azione anabolica della sclerostina sul muscolo, rispetto al noto ruolo catabolico sull'osso, al contrario di studi precedenti che sostenevano un'associazione inversa tra i livelli sierici di sclerostina e la massa muscolare (24). Esaminando la sclerostinemia di 240 coreani sani, non diabetici, si evidenziavano gli effetti negativi della sclerostina sulla massa muscolare, indipendentemente da fattori quali l'età, il sesso, l'indice di massa corporea, la glicemia a digiuno e la quantità di massa grassa totale. Non si evidenziava, tuttavia, un nesso causale tra le concentrazioni di sclerostina e la diminuzione della massa muscolare, dal momento che si trattava di uno studio cross-sectional; inoltre, il campione analizzato era composto soltanto da un numero esiguo di uomini e donne coreani, non certamente rappresentativo della intera popolazione coreana e non erano stati presi in considerazione la forza e la performance fisica, bensì solo la massa muscolare. Altresì, in una coorte di 92 soggetti (età media 63 anni) affetti da diabete e sottoposti ad emodialisi, i livelli sierici di sclerostina presentano una corre-

lazione negativa con l'indice di massa muscolare ($p < 0,001$) e un'associazione positiva con il diabete ($p = 0,003$). La media dei livelli sierici di sclerostina era significativamente più alta nel gruppo dei diabetici ($97,2 \pm 46,6$ vs $79,7 \pm 31,2$; $p < 0,044$), soprattutto tra gli uomini ($109,5 \pm 50,9$ vs $77,4 \pm 31,2$; $p < 0,044$) (49). Inoltre, dal momento che il tessuto muscolare attenua il carico meccanico a cui è sottoposto l'osso, sembra che i soggetti con debolezza muscolare presentino un maggiore stress meccanico a carico delle ossa, che si traduce in una ridotta espressione di sclerostina da parte degli osteociti, al fine di compensare un'eventuale fragilità ossea (50). Allo stesso tempo, precedenti studi *in vivo* su topi hanno evidenziato una tendenza in discesa della sclerostinemia nel corso della vita. Poiché è stata dimostrata la produzione di sclerostina in tutte le fasi di differenziazione delle cellule miogeniche (27), si può ipotizzare una ridotta produzione di sclerostina nei pazienti coreani sarcopenici in relazione alla diminuzione della massa muscolare. Tenendo conto dell'interazione esistente tra gli steroidi sessuali e il tessuto muscolare ed osseo (51), Zhou et al. (52) hanno analizzato la correlazione tra concentrazioni sieriche di sclerostina e la forza di presa in topi orchiettomizzati, dimostrando un aumento significativo della sclerostinemia in questo modello animale rispetto ai controlli (279 ± 44 pg/mL vs 240 ± 20 pg/mL rispettivamente al tempo 0; 586 ± 57 pg/mL vs 406 ± 20 pg/mL rispettivamente dopo 8 settimane dall'orchietomia, $p < 0,05$) così come una significativa riduzione della forza di presa dei topi orchiettomizzati rispetto al gruppo di controllo ($1443,8 \pm 75,9$ g vs $1401,3 \pm 90,8$ g al tempo 0, $1298,4 \pm 32,5$ g vs $1534,7 \pm 29,8$ g, dopo 8 settimane, $p < 0,05$). Tali dati suggeriscono che livelli più elevati di sclerostinemia sono associati ad una riduzione della forza muscolare.

Ruolo della sclerostina e della sua modulazione nell'osteosarcopenia

L'osteosarcopenia è una sindrome caratterizzata da ridotta densità minerale ossea, intesa come osteopenia o osteoporosi e ridotta massa muscolare, forza e performance fisica (53). Si stima che la prevalenza di tale condizione tenderà ad

aumentare in modo drastico al punto tale che nel 2050 circa 2 miliardi di individui di età > 60 anni riceveranno diagnosi di osteosarcopenia (54). Il meccanismo alla base della concomitante perdita di densità del tessuto osseo e della massa muscolare potrebbe essere spiegato, oltre che dalla medesima derivazione mesenchimale (55), dall'interazione esistente tra fattori nutrizionali, regolatori endocrini o neuronali tra muscolo ed osso; inoltre, non solo le forze di reazione al suolo e le interazioni biomeccaniche dirette sui tendini, ma anche i fattori di crescita locali, le miochine e le osteochine rappresentano dei fondamentali regolatori dell'interazione tra muscolo ed osso (56). La sclerostina sembrerebbe avere un ruolo chiave in questo meccanismo, regolando la produzione di osso in risposta al carico meccanico (57, 58). Alcune evidenze hanno dimostrato che una anomala via di signaling Wnt-mediata potrebbe essere una causa di sarcopenia: tenendo conto della molteplicità delle interconnessioni esistenti tra la via Wnt-mediate e le altre coinvolte nella rigenerazione del muscolo scheletrico, resta ambiguo il ruolo della via di segnalazione Wnt nella regolazione del muscolo scheletrico in età senile, probabilmente per l'effetto pleiotropico delle Wnt (59). Moriwaki et al. (59) hanno condotto uno studio sulla correlazione tra le concentrazioni sieriche dei fattori di derivazione ossea e muscolare e i parametri della composizione corporea e della funzione fisica di 254 soggetti (di almeno 40 anni): la sclerostinemia risultava aumentata e correlata a fattori quali l'età (negli uomini $r = 0,318$, $p = 0,002$, nelle donne $r = 0,180$, $p = 0,024$), il BMI, la velocità ultrasonora a livello calcaneare (SOS), l'indice di massa muscolare scheletrica (SMI) e la forza di presa. Da questo studio non si rilevava, però, alcuna relazione evidente tra sclerostinemia e funzione fisica, probabilmente perché includeva pazienti attivi, non immobilizzati; come è noto, infatti, l'immobilizzazione determina un aumento della sclerostinemia che si traduce in una perdita di tessuto osseo (28), pertanto, è probabile che trattandosi di soggetti che già presentavano un adeguato carico meccanico su ossa e muscoli prima di essere arruolati, durante lo studio non si è osservato un'evidente correlazione tra le concentrazioni sieriche di sclerostina e la funzione fisica.

Inoltre, l'osteocalcina, prodotta dagli osteoblasti potrebbe rappresentare un'altra potenziale connessione tra l'aumento della massa muscolare e di quella ossea: uno studio di Mera et al. (60) ha dimostrato che l'osteocalcina è necessaria per evitare la perdita di massa muscolare legata all'età nei topi e che la stessa, di origine esogena, aumenta la massa muscolare nei topi anziani. Poiché l'inibizione della sclerostina da parte del romosozumab determina un aumento della differenziazione degli osteoblasti a partire dalle cellule progenitrici e di conseguenza, una maggiore attività degli osteoblasti (61), si può ipotizzare che il maggior numero di osteoblasti sia il responsabile dell'aumento dei livelli di osteocalcina e di conseguenza della massa muscolare. Pertanto, il trattamento con romosozumab, determinando un aumento della massa muscolare, avrebbe un effetto positivo sulla fragilità e sul rischio di cadute (62), rappresentando, quindi, un trattamento efficace nel contrastare l'osteosarcopenia.

Effetti della sclerostina e della sua modulazione sul rischio di cadute

La bassa densità minerale ossea, la fragilità scheletrica e le cadute rappresentano i principali fattori di rischio per le fratture da osteoporosi (63-65). Il rischio di frattura è da 1,5 a 6,7 volte maggiore in quei pazienti che hanno riportato cadute nei precedenti 12 mesi (64, 65); pertanto, poiché il 90% delle fratture di femore nei pazienti anziani sono causate da cadute (66), la Fondazione Internazionale dell'Osteoporosi (IOF) raccomanda che i pazienti osteoporotici vengano sottoposti ad un programma di prevenzione delle cadute (67). Nel contesto della prevenzione del rischio di caduta bisogna tener conto sia degli interventi non farmacologici, basati principalmente sull'esercizio terapeutico, sia di potenziali effetti ancillari della terapia farmacologica anti-osteoporotica, come dimostrato da diversi studi. Il denosumab, ad esempio, si è dimostrato efficace nel ridurre il rischio di caduta del 22% rispetto al placebo, così come riportato da un'analisi congiunta su un campione di oltre 10.000 pazienti (68). Evidenze simili sono state riportate nei pazienti trattati con romosozumab, in una meta-analisi di trial

randomizzati di fase 2 e fase 3, che includevano donne in post-menopausa con bassa BMD o osteoporosi, sottoposte al trattamento con 210 mg di romosozumab una volta al mese, per 12 mesi (63). La meta-analisi ha incluso studi che riportavano dati relativi al rischio di caduta sia a 12 mesi (69-72), sia a 33-36 mesi di trattamento (70-73). In tale contesto, solo lo studio FRAME (73), basato su un approccio sequenziale (12 mesi di romosozumab seguiti da 24 mesi di denosumab), presentava tutti i criteri di inclusione della meta-analisi, compresi i dati sul rischio di caduta, mentre nessuno degli altri studi che prevedevano la somministrazione del romosozumab riportava tali dati a 12 mesi di trattamento. Nello specifico l'analisi di sottogruppo degli studi in doppio cieco ha rilevato una riduzione statisticamente significativa del 20% del rischio di cadute con romosozumab rispetto al gruppo controllo (RR, 0,80; 95% CI, 0,71-0,92; $P \leq 0,01$; $n=11,211$) a 1 anno, mentre due studi sono stati inclusi nella valutazione del rischio di caduta di romosozumab a 12 mesi seguito da un trattamento antirassorbitivo, per un periodo di trattamento di 33-36 mesi, dimostrando una riduzione statisticamente significativa del rischio di cadute del 12% (RR, 0,88; 95% CI, 0,80-0,96; $P \leq 0,01$; $n=11,211$). I dati riportati in letteratura suggeriscono che il romosozumab e il denosumab possono essere un'opzione terapeutica appropriata per i pazienti fragili con alto rischio di cadute. Nei diversi studi non è stato approfondito, tuttavia, come il romosozumab possa influenzare il rischio di cadute nelle donne in postmenopausa con bassa BMD. L'effetto dei farmaci antiosteoporotici sul rischio di caduta potrebbe essere legato al ruolo che questi svolgono nel crosstalk osso-muscolo. Poiché le pazienti con fragilità ossea hanno tipicamente anche debolezza muscolare (74), il rischio di caduta potrebbe ridursi per l'aumento della massa muscolare determinato dal romosozumab. Tale ipotesi, tuttavia, non è supportata dall'evidenza ad oggi disponibile. Per quanto concerne la nota correlazione tra il volume muscolare della coscia e la BMD, se consideriamo che alcuni studi hanno dimostrato che pazienti obesi e fragili, che svolgono attività fisica, presentano un aumento significativo del trofismo muscolare della coscia e della massa ossea e, al contempo, pazienti che non eseguono

Tabella 1 - Effetti della sclerostina e della sua modulazione sulla massa e sulla funzione muscolari.

Titolo e autori	Disegno di studio	Popolazione	Intervento	Parametri muscolari valutati	Risultati
Effects of pharmacologic sclerostin inhibition or testosterone administration on soleus muscle atrophy in rodents after spinal cord injury (Phillips EG, et al. 2018)	Sperimentale su animali	Ratti maschi di 5 mesi	Anticorpo monoclonale anti-sclerostina Scl-AbIII in topi con lesione moderata-severa del midollo spinale indotta da contusione	Area della sezione trasversale del muscolo soleo	Anticorpo anti-sclerostina non previene l'atrofia muscolare dopo lesione midollare (scarsità di co-recettori LRP5/6 sulle fibre del soleo)
The roles of sclerostin and irisin on bone and muscle of orchietomized rats (Zhou B, et al. 2020)	Sperimentale su animali	Ratti maschi di 23 mesi	Orchiectomia	Forza di presa	L'aumento significativo della sclerostinemia corrisponde a una significativa riduzione della forza muscolare in topi orchietomizzati rispetto ai controlli.
Association of serum sclerostin levels with low skeletal muscle mass: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS) (Kim JA, et al. 2019)	Trasversale	240 adulti coreani sani	N/A	Massa magra totale e regionale Massa grassa totale Percentuale di grasso corporeo totale Massa muscolare scheletrica appendicolare	Effetti negativi della sclerostina sulla massa muscolare, indipendentemente da età, sesso, BMI, glicemia a digiuno e quantità di massa grassa totale
Decreased Serum Level of Sclerostin in Older Adults with Sarcopenia (Ahn SH, et al. 2022)	Trasversale	129 pazienti (età media 69 anni), di cui 20 affetti da sarcopenia	N/A	Massa muscolare appendicolare (ASM) e skeletal muscle mass index (SMI: ASM/h^2), forza di prensione manuale, Short Physical Performance Battery (SPPB)	Il rischio di sarcopenia sembra diminuire all'aumentare della sclerostinemia
Changes in thigh muscle volume predict bone mineral density response to lifestyle therapy in frail, obese older adults (Armamento-Villareal R, 2014)	RCT	107 pazienti obesi (età media 70 anni)	Esercizio fisico e/o dieta per 12 mesi	Volume del muscolo della coscia Forza dei muscoli flessori ed estensori ginocchio	Debole correlazione negativa significativa tra massa muscolare della coscia e sclerostinemia

Segue >>>

>>> *Segue*

Titolo e autori	Disegno di studio	Popolazione	Intervento	Parametri muscolari valutati	Risultati
Serum sclerostin, body composition, and sarcopenia in hemodialysis patients with diabetes (Medeiros MC, et al. 2020)	Trasversale	92 pazienti emodializzati (età media 63 anni), di cui 41 affetti da diabete e 60 da sarcopenia	N/A	Forza muscolare, SMI, Performance fisica	Nei pazienti diabetici in emodialisi con ridotta massa muscolare si riscontra un'elevata sclerostinemia rispetto ai pazienti con indice di massa muscolare normale
One year of romosozumab followed by two years of denosumab maintains fracture risk reductions: results of the FRAME extension study. (Lewiecki EM, et al. 2018)	Studio di Fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo.	7180 donne con osteoporosi post-menopausale (età media 70.9 anni)	12 mesi di romosozumab seguiti da 24 mesi di denosumab	Cadute	Riduzione statisticamente significativa del rischio di cadute dopo 12 mesi di trattamento con romosozumab rispetto al gruppo controllo
Risk of falls in postmenopausal women treated with romosozumab: Preliminary indices from a meta-analysis of randomized, controlled trials (Mockel L, et al. 2020)	Meta-analisi	12.128 donne con osteoporosi post-menopausale	Romosozumab per 12 mesi e con approccio sequenziale (romosozumab → antiriassorbitivo)	Rischio di caduta	Il romosozumab tende a ridurre il rischio di cadute nelle donne in postmenopausa con osteoporosi del 12-20%

esercizio fisico, mostrano, invece, una diminuzione della BMD e del volume muscolare, le variazioni della massa muscolare potrebbero essere predittive delle variazioni della massa ossea sito-specifica (46). Poiché il romosozumab si è dimostrato efficace nell'aumentare la BMD della colonna lombare e dell'anca totale rispettivamente del 13,7% e del 6,2% rispetto al valore basale (40), si può ipotizzare che sia in grado di determinare anche un aumento della massa muscolare, paragonabile a quello della BMD (63). Tuttavia, gli effetti di tale farmaco sulla massa muscolare, forza, performance, rischio di caduta, tenendo conto dei dati divergenti esistenti in letteratura riguardo la funzione esplicita dalla sclerostina sul tessuto muscolare, sono ancora da definire (Tabella 1).

Conclusioni

Muscolo ed osso sono intimamente connessi, non solo per i rapporti anatomici e biomeccanici, ma anche grazie ad un sistema di regolazione endocrina e paracrina: la sclerostina, prodotta principalmente dagli osteociti, sebbene recenti studi ne abbiano rilevato la produzione anche da parte di cellule muscolari in via di differenziazione, inibisce la produzione di osso ed esplica un ruolo nella rigenerazione del tessuto muscolare scheletrico. Tale glicoproteina riveste un ruolo sempre più emergente nelle patologie del sistema muscolo-scheletrico, rappresentando un promettente bersaglio terapeutico per il trattamento delle patologie legate alla cascata di segnalazione intracellulare mediata dalle proteine Wnt, inclusa l'osteosarcopenia.

RIASSUNTO La sclerostina è una glicoproteina prodotta principalmente dagli osteociti a partire dal gene SOST. Alcune mutazioni di questo gene sono responsabili di tre patologie, la sclerosteosi, la malattia di Van Buchem e la displasia cranio-diafisaria. Recenti studi hanno evidenziato il ruolo emergente della sclerostina nell'interazione tra tessuto osseo e muscolare. Tale sostanza, prodotta principalmente dagli osteociti, interviene nella regolazione di vie di segnalazione intracellulare responsabili della differenziazione degli osteoblasti. Inoltre, sebbene sia espressa per lo più nel tessuto osseo, viene prodotta anche dai mioblasti e, secondo nuovi studi, sembra svolgere un ruolo importante anche nella regolazione della rigenerazione del tessuto muscolare. La conoscenza del meccanismo d'azione dell'anticorpo anti-sclerostina, il romosozumab, e il suo uso nella pratica clinica potrebbe aprire nuovi scenari nel trattamento dell'osteosarcopenia.

Keywords: *Sclerostina, osteociti, Wnt-pathway, mioblasti, osteoporosi, massa muscolare, forza muscolare, cadute, romosozumab, osteosarcopenia.*

Bibliografia

1. Avin KG, Bloomfield SA, Gross TS, Warden SJ. Biomechanical aspects of the muscle-bone interaction. *Curr Osteoporos Rep.* 2015; 13 (1): 1-8. doi: 10.1007/s11914-014-0244-x. PMID: 25515697; PMCID: PMC4306629.
2. Kirk B, Feehan J, Lombardi G, Duque G. Muscle, Bone, and Fat Crosstalk: the Biological Role of Myokines, Osteokines, and Adipokines. *Curr Osteoporos Rep.* 2020; 18 (4): 388-400. doi: 10.1007/s11914-020-00599-y. PMID: 32529456.
3. Pedersen BK. Muscles and their myokines. *J Exp Biol.* 2011; 214 (Pt 2): 337-46. doi: 10.1242/jeb.048074. PMID: 21177953.
4. Li G, Zhang L, Wang D, AIQudsy L, et al. Muscle-bone crosstalk and potential therapies for sarco-osteoporosis. *J Cell Biochem.* 2019; 120 (9): 14262-14273. doi: 10.1002/jcb.28946. Epub 2019 May 20. PMID: 31106446; PMCID: PMC7331460.
5. Karasik D, Cohen-Zinder M. The genetic pleiotropy of musculoskeletal aging. *Front Physiol.* 2012; 3: 303. doi: 10.3389/fphys.2012.00303. PMID: 22934054; PMCID: PMC3429074.
6. Ferrucci L, Baroni M, Ranchelli A, et al. Interaction between bone and muscle in older persons with mobility limitations. *Curr Pharm Des.* 2014; 20 (19): 3178-3197. doi: 10.2174/13816128113196660690. PMID: 24050165; PMCID: PMC4586132.
7. Robinson S, Cooper C, Aihie Sayer A. Nutrition and sarcopenia: a review of the evidence and implications for preventive strategies. *J Aging Res.* 2012; 2012: 510801. doi: 10.1155/2012/510801. Epub 2012 Mar 15. PMID: 22506112; PMCID: PMC3312288.
8. Baron R, Rawadi G. Targeting the Wnt/beta-catenin pathway to regulate bone formation in the adult skeleton. *Endocrinology.* 2007; 148 (6): 2635-2643. doi: 10.1210/en.2007-0270. Epub 2007 Mar 29. PMID: 17395698.
9. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, et al. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev.* 1999; 20 (3): 345-57. doi: 10.1210/edrv.20.3.0367. PMID: 10368775.
10. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22 (4): 549-553. doi: 10.1161/01.atv.0000012303.37971.da. PMID: 11950689.
11. Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling in development and disease. *Cell.* 2006; 127 (3): 469-80. doi: 10.1016/j.cell.2006.10.018. PMID: 17081971.
12. Shakeri A, Adanty C. Romosozumab, (sclerostin monoclonal antibody) for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women: A review. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology.* 2020; 27 (1), e25-e31. <https://doi.org/10.15586/jptcp.v27i1.655>.
13. Holmen SL, Robertson SA, Zylstra CR, Williams BO. Wnt-independent activation of β -catenin mediated by a Dkk1-Fz5 fusion protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 328: 533-539.
14. Ellies DL, Viviano B, McCarthy J. Bone density ligand, Sclerostin, directly interacts with LRP5 but not LRP-5G171V to modulate Wnt activity. *J Bone Miner Res.* 2006; 21: 1738-1749.
15. Glass 2nd DA, Bialek P, Ahn JD, et al. Canonical Wnt signaling in differentiated osteoblasts controls osteoclast differentiation. *Dev Cell.* 2005; 8: 751-764.
16. Vasiliadis ES, Evangelopoulos DS, Kaspiris A, et al. The Role of Sclerostin in Bone Diseases. *J Clin Med.* 2022; 11 (3): 806. doi: 10.3390/jcm11030806. PMID: 35160258; PMCID: PMC8836457.
17. Tu X, Delgado-Calle J, Condon KW, et al. Osteocytes mediate the anabolic actions of canonical Wnt/ β -catenin signaling in bone. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015; 112 (5): E478-86. doi: 10.1073/pnas.1409857112. Epub 2015 Jan 20. PMID: 25605937; PMCID: PMC4321271.
18. Dallas SL, Prideaux M, Bonewald LF. The osteocyte: an endocrine cell ... and more. *Endocr Rev.* 2013; 34 (5):

- 658-90. doi: 10.1210/er.2012-1026. Epub 2013 Apr 23. PMID: 23612223; PMCID: PMC3785641.
19. Galea GL, Lanyon LE, Price JS. Sclerostin's role in bone's adaptive response to mechanical loading. *Bone*. 2017; 96: 38-44. doi: 10.1016/j.bone.2016.10.008. Epub 2016 Oct 12. PMID: 27742499; PMCID: PMC5340132.
 20. Bonewald L. Use it or lose it to age: A review of bone and muscle communication. *Bone*. 2019; 120: 212-218. doi: 10.1016/j.bone.2018.11.002. Epub 2018 Nov 5. PMID: 30408611; PMCID: PMC6360108.
 21. Huang J, Romero-Suarez S, Lara N, et al. Crosstalk between MLO-Y4 osteocytes and C2C12 muscle cells is mediated by the Wnt/ β -catenin pathway. *JBM Plus*. 2017; 1 (2): 86-100. doi: 10.1002/jbm4.10015. Epub 2017 Oct 4. PMID: 29104955; PMCID: PMC5667655.
 22. Schmidt M, Schüller SC, Hüttner SS, et al. Adult stem cells at work: regenerating skeletal muscle. *Cell Mol Life Sci*. 2019; 76 (13): 2559-2570. doi: 10.1007/s00018-019-03093-6. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30976839; PMCID: PMC6586695.
 23. Aryana IGPS, Rini SS, Soejono CH. Importance of Sclerostin as Bone-Muscle Mediator Crosstalk. *Ann Geriatr Med Res*. 2022; 26 (2): 72-82. doi: 10.4235/agmr.22.0036. Epub 2022 May 23. PMID: 35599457; PMCID: PMC9271392.
 24. Kim JA, Roh E, Hong SH, et al. Association of serum sclerostin levels with low skeletal muscle mass: The Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Bone*. 2019; 128: 115053. doi: 10.1016/j.bone.2019.115053. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31473261.
 25. Kim SP, Frey JL, Li Z, et al. Sclerostin influences body composition by regulating catabolic and anabolic metabolism in adipocytes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017; 114 (52): E11238-E11247. doi: 10.1073/pnas.1707876115. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29229807; PMCID: PMC5748171.
 26. Weivoda MM, Youssef SJ, Oursler MJ. Sclerostin expression and functions beyond the osteocyte. *Bone*. 2017; 96: 45-50. doi: 10.1016/j.bone.2016.11.024. Epub 2016 Nov 23. PMID: 27888056; PMCID: PMC5328839.
 27. Magarò MS, Bertacchini J, Florio F, et al. Identification of Sclerostin as a Putative New Myokine Involved in the Muscle-to-Bone Crosstalk. *Biomedicines*. 2021; 9 (1): 71. doi: 10.3390/biomedicines9010071. PMID: 33445754; PMCID: PMC7828203.
 28. Gaudio A, Pennisi P, Bratengeier C, et al. Increased sclerostin serum levels associated with bone formation and resorption markers in patients with immobilization-induced bone loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (5): 2248-2253. doi: 10.1210/jc.2010-0067. Epub 2010 Mar 19. PMID: 20305005.
 29. Amrein K, Amrein S, Drexler C, et al. Sclerostin and its association with physical activity, age, gender, body composition, and bone mineral content in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 148-154.
 30. Peterlik M, Kállay E, Cross HS. Calcium nutrition and extracellular calcium sensing: relevance for the pathogenesis of osteoporosis, cancer and cardiovascular diseases. *Nutrients*. 2013; 5 (1): 302-327. doi: 10.3390/nu5010302.
 31. Cidem Muharrem, Karacan Ilhan, Arat Neval Bozok, et al. Serum sclerostin is decreased following vitamin D treatment in young vitamin D-deficient female adults. *Rheumatology International*. 2015; 35 (10): 1739-1742. doi: 10.1007/s00296-015-3294-1.
 32. Dawson-Hughes B, Harris SS, Ceglia L, Palermo NJ. Effect of supplemental vitamin D and calcium on serum sclerostin levels. *Eur J Endocrinol*. 2014; 170: 645-650. doi: 10.1530/EJE-13-0862.
 33. Kersch-Schindl K. Romosozumab: a novel bone anabolic treatment option for osteoporosis? *Wien Med Wochenschr*. 2020; 170 (5-6): 124-131. doi: 10.1007/s10354-019-00721-5.
 34. Nealy KL, Harris KB. Romosozumab: A Novel Injectable Sclerostin Inhibitor With Anabolic and Anti-resorptive Effects for Osteoporosis. *Ann Pharmacother*. 2021; 55 (5): 677-686. doi: 10.1177/1060028020952764.
 35. Bandeira L., Lewiecki EM, Bilezikian JP. Romosozumab for the treatment of osteoporosis, Expert Opinion on Biological Therapy. 2017; doi: 10.1080/14712598.2017.1280455.
 36. Langdahl BL, Libanati C, Crittenden DB, et al. Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017; 390 (10102): 1585-1594. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31613-6.
 37. Takada J, Dinavahi R, Miyauchi A, et al. Relationship between P1NP, a biochemical marker of bone turnover, and bone mineral density in patients transitioned from alendronate to romosozumab or teriparatide: a post hoc analysis of the STRUCTURE trial. *J Bone Miner Metab*. 2020; 38 (3): 310-315. doi: 10.1007/s00774-019-01057-1. Epub 2019 Nov 9. Erratum in: *J Bone Miner Metab*. 2020 Mar 20; PMID: 31707465.
 38. Lewiecki EM, Blicharski T, Goemaere S, et al. A Phase III Randomized Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Romosozumab in Men With Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103 (9): 3183-3193. doi: 10.1210/jc.2017-02163. PMID: 29931216.
 39. Cosman F, Crittenden DB, Adachi JD, et al. Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2016; 375: 1532-1543. doi: 10.1056/NEJMoa1607948.
 40. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2017; 377 (15): 1417-1427. doi: 10.1056/NEJMoa1708322. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28892457.
 41. Kirk B, Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment-facts and numbers. *J*

- Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020; 11 (3): 609-618. doi: 10.1002/jcsm.12567.
42. Yoo JI, Kim H, Ha YC, et al. Osteosarcopenia in Patients with Hip Fracture Is Related with High Mortality. *J Korean Med Sci.* 2018; 33 (4): e27. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e27.
 43. Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int.* 2017; 28: 2781-2790.
 44. Phillips EG, Beggs LA, Ye F, et al. Effects of pharmacologic sclerostin inhibition or testosterone administration on soleus muscle atrophy in rodents after spinal cord injury. *PLoS One.* 2018; 13: e0194440.
 45. Krause A, Specht T, Govey P, et al. Sarcopenia and increased body fat in sclerostin deficient mice. *J Bone Miner Res.* 2014; 29 (Suppl. 1): 8-9.
 46. Armamento-Villareal R, Aguirre L, Napoli N, et al. Changes in thigh muscle volume predict bone mineral density response to lifestyle therapy in frail, obese older adults. *Osteoporos Int.* 2014; 25: 551-558.
 47. Pickering ME, Simon M, Sornay-Rendu E, et al. Serum Sclerostin Increases After Acute Physical Activity. *Calcif Tissue Int.* 2017; 101 (2): 170-173. doi: 10.1007/s00223-017-0272-5.
 48. Ahn SH, Jung HW, Lee E, et al. Decreased Serum Level of Sclerostin in Older Adults with Sarcopenia. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2022; 37 (3): 487-496. doi: 10.3803/EnM.2022.1428. Epub 2022 May 27.
 49. Medeiros MC, Rocha N, Bandeira E, et al. Serum Sclerostin, Body Composition, and Sarcopenia in Hemodialysis Patients with Diabetes. *Int J Nephrol.* 2020; 2020: 4596920. doi: 10.1155/2020/4596920. PMID: 32095286; PMCID: PMC7035555.
 50. Moustafa A, Sugiyama T, Prasad J, et al. Mechanical loading-related changes in osteocyte sclerostin expression in mice are more closely associated with the subsequent osteogenic response than the peak strains engendered. *Osteoporos Int.* 2012; 23: 225-234.
 51. Carson JA, Manolagas SC. Effects of sex steroids on bones and muscles: Similarities, parallels, and putative interactions in health and disease. *Bone.* 2015; 80: 67-78.
 52. Zhou, Bn., Zhang, et al. The roles of sclerostin and irisin on bone and muscle of orchietomized rats. *BMC Musculoskelet Disord.* 2022; 23: 1049. <https://doi.org/10.1186/s12891-022-05982-7>.
 53. Kirk B, Al Saedi A, Duque G. Osteosarcopenia: a case of geroscience. *Aging Med (Milton).* 2019; 2: 147-156.
 54. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010; 39: 412-423.
 55. Martone AM, Marzetti E, Calvani R, et al. Exercise and Protein Intake: A Synergistic Approach against Sarcopenia. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 2672435. doi: 10.1155/2017/2672435. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28421192; PMCID: PMC5379082.
 56. Laurent MR, Dubois V, Claessens F, et al. Muscle-bone interactions: from experimental models to the clinic? A critical update. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2016; 432: 14-36.
 57. Ke HZ, Richards WG, Li X, Ominsky MS. Sclerostin and Dickkopf-1 as therapeutic targets in bone diseases. *Endocr Rev.* 2012; 33: 747-783.
 58. Yu S, Li D, Zhang N, et al. Drug discovery of sclerostin inhibitors. *Acta Pharm Sin B.* 2022; 12 (5): 2150-2170. doi: 10.1016/j.apsb.2022.01.012. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35646527; PMCID: PMC9136615.
 59. Moriwaki K, Matsumoto H, Tanishima S, et al. Association of serum bone- and muscle-derived factors with age, sex, body composition, and physical function in community-dwelling middle-aged and elderly adults: a cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2019; 20 (1): 276. doi: 10.1186/s12891-019-2650-9. PMID: 31164134; PMCID: PMC6549364.
 60. Mera P, Laue K, Wei J, et al. Osteocalcin is necessary and sufficient to maintain muscle mass in older mice. *Mol Metab.* 2016; 5: 1042-1047.
 61. Sølling ASK, Harsløf T, Langdahl B. The clinical potential of romosozumab for the prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2018; 10: 105-115.
 62. Adachi JD, Berger C, Barron R, et al. Predictors of imminent non-vertebral fracture in elderly women with osteoporosis, low bone mass, or a history of fracture, based on data from the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Arch Osteoporos.* 2019; 14: 53.
 63. Möckel L, Bartneck M, Möckel C. Risk of falls in postmenopausal women treated with romosozumab: Preliminary indices from a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Osteoporos Sarcopenia.* 2020; 6 (1): 20-26. doi: 10.1016/j.afos.2020.02.003. Epub 2020 Feb 25. PMID: 32226829; PMCID: PMC7093685.
 64. Bonafede M, Shi N, Barron R, et al. Predicting imminent risk for fracture in patients aged 50 or older with osteoporosis using US claims data. *Arch Osteoporos.* 2016; 11: 26.
 65. Chen KW, Chang SF, Lin PL. Frailty as a predictor of future fracture in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Worldviews Evidence-Based Nurs.* 2017; 14: 282e93.
 66. Woolf AD, Akesson K. Preventing fractures in elderly people. *BMJ.* 2003; 327: 89e95.
 67. International Osteoporosis Foundation [Internet]. International Osteoporosis Foundation, Nyon (Switzerland), [cited 2019 Jul 1]. Available from, [https:// www.iofbonehealth.org/avoiding-falls](https://www.iofbonehealth.org/avoiding-falls).
 68. Chotiyarnwong P, McCloskey E, Eastell R, et al. A Pooled Analysis of Fall Incidence From Placebo-Controlled Trials of Denosumab. *J Bone Miner Res.* 2020; 35 (6): 1014-1021. doi: 10.1002/jbmr.3972. Epub 2020 Apr 2.
 69. Romosozumab (AMG 785). In postmenopausal women

- with low bone mineral density [Internet]. Bethesda (MD): clinicaltrials.gov; 2018 [cited 2019 Jul 1]. Available from, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00896532>.
70. An open-label study to evaluate the effect of treatment with romosozumab or teriparatide in postmenopausal women (STRUCTURE) [Internet]. Bethesda (MD): clinicaltrials.gov; 2018 [cited 2019 Jul 1]. Available from, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01796301>.
 71. Efficacy and safety of romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis (FRAME) [Internet]. Bethesda (MD): clinicaltrials.gov; 2018 [cited 2019 Jul 1]. Available from, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01575834>.
 72. Study to determine the efficacy and safety of romosozumab in the treatment of postmenopausal women with osteoporosis (ARCH) [Internet]. Bethesda (MD): clinicaltrials.gov; 2018 [cited 2019 Jul 1]. Available from, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01631214>.
 73. Lewiecki EM, Dinavahi RV, Lazaretti-Castro M, et al. One year of romosozumab followed by two years of denosumab maintains fracture risk reductions: results of the FRAME extension study. *J Bone Miner Res.* 2019; 34: 419-428.
 74. Turner G, Clegg A, British Geriatrics Society, Age UK, Royal College of General Practitioners. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of general practitioners report.

XXIII

Congresso Nazionale

SIOMMMS

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

26-28 ottobre 2023

RG NAXOS HOTEL
Giardini Naxos (ME)



COMUNICAZIONI ORALI

C01 BONE FRAGILITY IN WELL-DIFFERENTIATED GASTROENTEROPANCREATIC-NEUROENDOCRINE TUMORS: RESULTS FROM A RETROSPECTIVE TWO-CENTERED STUDY

Alessandro Brunetti^{1,2}, Miriam Cellini³, Simona Jaafar^{2,1}, Isabella Chiardi², Elisabetta Lavezzi¹, Elda Kara³, Antonio Stefano Salcuni³, Andrea Lania^{1,2}, Gherardo Mazziotti^{2,1}, Fabio Vescini³

¹Unità di Endocrinologia, Diabetologia ed Andrologia, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano, Italia;

²Dipartimento di Scienze Biomediche, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milano, Italia;

³SOC di Endocrinologia, Ospedale Universitario S. Maria della Misericordia, Udine, Italia

Background. Several factors may contribute to bone fragility in patients with gastroenteropancreatic-neuroendocrine tumors (GEP-NETs), such as bone metastases, vitamin D deficiency, hormonal secretion, medical and surgical treatments. Although patients with well-differentiated GEP-NETs generally present a long life-expectancy, occurrence of fragility fractures could significantly impair quality of life.

Objectives. Investigate prevalence and risk factors for fragility fractures in patients with well-differentiated, G1-G2, GEP-NET.

Methods. We included 292 patients, 154 men and 138 women, with G1-G2 GEP-NETs admitted in the last year in our two hospitals. Reports about clinical fractures, disease course and treatments were retrospectively collected from patients' clinical charts from time of diagnosis to the last follow-up visit (median follow-up 49 months). Morphometric fractures were assessed according to Genant classification by reviewing chest-abdomen CT or MRI performed both at diagnosis and during follow-up.

Results. At diagnosis, 7% of patients had a history of clin-

ical fragility fractures and 10% had morphometric fractures. Vitamin D insufficiency (<30 ng/ml) and severe deficiency (<10ng/ml) were found in 70% and 17.5% of patients, respectively. Fractured patients had higher age, BMI, prevalence of diabetes mellitus and severe vitamin D deficiency compared to non-fractured ($p<0.05$) while no differences in term of hormonal secretion, disease staging or grading were found between the two groups. After multivariate logistic regression analysis, severe vitamin D deficiency maintained significant correlation with fractures at diagnosis ($p<0.05$). Notably, only 25% of fractured patients underwent anti-resorptive therapy during follow-up and 10% of patients developed a new fracture. Risk of new fractures was significantly higher in patients already fractured at diagnosis compared to non-fractured (OR 3.4 [IC95% 1.3-8.3], $p<0.01$) independently from surgical or medical treatments.

Conclusions. Fragility fractures are frequent in GEP-NETs and keep often undiagnosed and untreated. Attention to bone health should be part of the clinical management of these patients.

C02 LIVELLI DI PTH COME PREDITTORE DI MORTALITÀ ED OUTCOME CLINICO NELLO STROKE A 6 MESI E AD 1 ANNO

Christian Mingiano¹, Filippo Pirrotta¹, Silvia Camarri¹, Daniela Merlotti², Guido Cavati¹, Alberto Palazzuoli³, Carlo Domenichelli¹, Barbara Lucani¹, Giuseppe Martini¹, Luigi Gennari¹

¹Dipartimento di Medicina e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena, Policlinico le Scotte, Siena, Italia;

²Dipartimento di Scienze Mediche, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italia;

³Unità Operativa di Malattie Cardiovascolari, Dipartimento Cardio-Toracico e Vascolare, Ospedale Le Scotte, Università di Siena, Italia

Esistono dati controversi sulla capacità di diversi marcatori del metabolismo minerale di predire gli eventi cardiovascolari. In particolare, studi precedenti hanno evidenziato associazioni contrastanti tra i livelli sierici di vitamina D (25OHD), paratormone (PTH), FGF23 (fibroblast growth factor-23) ed il rischio di stroke.

In un'analisi preliminare trasversale di pazienti ricoverati per stroke tra aprile 2018 e settembre 2020, la presenza di iperparatiroidismo secondario (S-HPT) ha determinato un aumento della mortalità ed un peggiore outcome clinico a breve termine.

Abbiamo analizzato il dosaggio del PTH e degli altri marcatori ossei a distanza di 6 mesi e di 1 anno.

La popolazione in studio era composta da 237 pazienti con stroke e 474 controlli di pari sesso ed età, campionati da una coorte di 4033 soggetti sottoposti a dosaggio di 25OHD e PTH durante lo stesso periodo

L'outcome clinico funzionale è stato definito tramite punteggio della scala Rankin (mRS). Abbiamo quindi calcolato il tasso di mortalità ed il punteggio mRS a 6 mesi e ad 1 anno.

Nella nostra analisi, abbiamo riscontrato la presenza di valori più elevati di sclerostina, FGF-23 e PTH nei pazienti con stroke rispetto ai controlli. Inoltre, la presenza di S-HPT, sia da ipovitaminosi D che da insufficienza renale cronica, ma non l'ipovitaminosi D isolata (definita come

25OHD<20 ng/ml), ha predetto la mortalità a 6 mesi e ad 1 anno (HR 2,26; 95%CI 1,24-4,11; p=0,008 e HR 2,17; 95%CI 1,31-3,59).

Infine, una percentuale maggiore di pazienti con S-HPT ha avuto un peggioramento del punteggio mRS a 6 mesi ri-

spetto ai pazienti senza S-HPT (75,8% vs 56,4%, HR 1,34; 95%CI 1,06-1,70; p=0.01). I nostri dati quindi suggeriscono una possibile implicazione dei livelli di PTH e della presenza di S-HPT nella patogenesi, nel grado di disabilità e mortalità nei pazienti con ictus.

CO3 IMPAIRMENT OF PLATELET FUNCTION AND HIGH ATHEROTHROMBOTIC RISK IN BOTH HYPOPARATHYROIDISM AND PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Anda Mihaela Naciu¹, Annunziata Nusca², Gaia Tabacco¹, Alessandra D'Amico³, Alfonso Maria Di Tommaso¹, Sterpetti Giulia¹, Carnevale Roberto^{4,5}, Sciarretta Sebastiano^{4,5}, Grigioni Francesco², Andrea Palermo¹

¹Unit of Metabolic bone and thyroid disorders, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Rome, Italy;

²Unit of Cardiac Sciences, Department of Medicine, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Rome, Italy;

³Department of Movement, Human and Health Sciences, University of Rome "Foro Italico", Rome, Italy;

⁴Department of Medical and Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome, Latina, Italy;

⁵IRCCS Neuromed, Pozzilli, Italy

Background. There is an increasing body of evidence that parathyroid hormone (PTH) affects functional and structural properties of arteries. Human platelets express PTH1R that seems to mediate a pro-aggregating effect of PTH through a mechanism involving ERK activation. All these findings may explain the endothelial dysfunction/impaired platelet reactivity in primary Hyperparathyroidism (PHPT). Furthermore, also patients with chronic post-surgical hypoparathyroidism (hypoPT) have higher incidences of arterial stiffness and increased risk of mortality. Up to now, no studies have investigated the impact of chronic lack of PTH on endothelial cell activation/dysfunction and platelet reactivity.

Aim. To assess platelet reactivity, oxidative stress, endothelial and atherosclerotic predictors in subjects affected by hypoPT compared with PHPT and controls.

Methods. In a monocentric, cross-sectional study we enrolled hypoPT patients, PHPT subjects and age-matched controls. All patients underwent a biochemical examination including calcium-phosphorus metabolism and platelet aggregometry tests. Moreover, we evaluated brachial artery endothelial function (flow-mediated dilation-FMD), common carotid intima-media thickness (ccIMT) with ultrasound.

Results. 120 subjects (40 hypoPT, 40 PHPT and 40 controls) have been consecutively enrolled. All study groups presented similar age, BMI and TSH. HypoPT and PHPT had impaired oxidative stress parameters than controls (H2O2: 83,35±37,33; 94,11±38,08 vs 47,00±24,14µM, p<0.001; sNOX2-dp:32,81±12,50; 47,94±22,14 vs 17,11±10,22pg/mL, p<0.001). In both HypoPT and PHPT vs controls, platelet reactivity was significantly impaired (platelet aggregation%: 45,90±33,12; 71,78±17,36 vs 28,75±32,00, p<0.05; sPSELECTIN: 10,04±3,55; 19,00±3,97 vs 4,44±5,29ng/mL, p<0.001). Both, hypoPT and PHPT presented endothelial dysfunction compared with controls (VCAM: 384,88±57,48; 425,20±89,89 vs 341,70±74,97ng/mL, p<0.001; ICAM: 82,07±15,50; 96,19±22,07 vs 70,47±22,18, p<0.05). HypoPT and PHPT showed higher ccIMT (p<0.01) and lower FMD (p<0.001) than controls.

Conclusion. Our findings suggest that mainly PHPT but also hypoPT have an impaired platelet reactivity, an increased atherothrombotic risk and needs adequate cardiovascular evaluation. Further comprehensive and prospective studies are needed.

CO4 ZOLEDRONATO DOPO SOSPENSIONE DI DENOSUMAB: QUANDO UNA SINGOLA INFUSIONE NON È SUFFICIENTE?

Marta Zampogna¹, Giorgia Grassi², Alberto Ghielmetti¹, Federico Nicoli¹, Serena Palmieri^{1,2}, Maura Arosio^{1,2}, Cristina Eller-Vainicher²

¹Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano, Italia;

²UOC Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia

Background. La sospensione di Denosumab (Dmab) determina un aumento del telopeptide c-terminale (CTX), perdita della massa ossea (BMD) e incidenza di fratture vertebrali (Vfx). L'European Calcified Tissue Society suggerisce di somministrare zoledronato 5mg (ZOL) 6 mesi dopo l'ultima iniezione di Dmab e monitorare il CTX 3-6 mesi

dopo il primo ZOL (ZOL1), ripetendo ZOL se CTX>280 ng/L. Lo scopo dello studio è valutare quanti pazienti presentano indicazione a ripetere ZOL e identificare fattori predittivi.

Metodi. Abbiamo valutato, in 96 pazienti che sospendevano Dmab, il CTX il giorno di ZOL1 (6.5-7 mesi post ultima iniezione di Dmab) e 6 mesi dopo.

Risultati. Il 74% (71/96) dei pazienti presentava CTX>280 ng/L 6 mesi dopo ZOL1 (53% se Dmab ≤5 iniezioni). Questi mostravano, pre ZOL1, CTX (497±381 vs 269±193 ng/L, p=0.007) e fosforo più elevati (3.7±0.4 vs 3.2±0.4 mg/dl, p=0.026), maggior numero iniezioni Dmab (9.11±3.067 vs 7.44±2.78, p=0.018), e maggior incremento BMD lombare in Dmab (16.90 %±7.36 vs 11.44 %±8.43 p=0.010). Il numero di iniezioni di Dmab (OR 1.19 p=0.044) e il CTX pre ZOL1 (OR 1.002, p=0.02) risultavano indipendentemente associati a CTX>280 ng/L 6 mesi dopo ZOL1. Tutti i pazienti con CTX pre ZOL1 >700 ng/L presentavano a 6

mesi CTX>280 ng/L. Nei primi 6 mesi post ZOL1, 3 pazienti hanno presentato Vfx cliniche e tutti avevano CTX >1000 ng/L pre ZOL1.

Conclusioni. Il 74% dei pazienti che sospendono Dmab presenta, 6 mesi dopo ZOL1, indicazione a ripetere ZOL (CTX>280 ng/L). Il CTX pre ZOL1 e il numero di iniezioni Dmab sono predittivi della necessità di ripetere una seconda infusione di ZOL a 6 mesi da ZOL1. Valori elevati di CTX pre ZOL1 (i.e. >700 ng/L) richiedono un monitoraggio maggiore.

CO5 AUMENTO DEL RISCHIO DI FRATTURE VERTEBRALI NEI PAZIENTI CON INCIDENTALOMA SURRENALICO E SECREZIONE AUTONOMA DI CORTISOLO

Vittoria Favero^{1,9}, Cristina Eller-Vainicher², Valentina Morelli³, Elisa Cairoli³, Chiara Parazzoli¹, Antonio Stefano Salcuni⁴, Alfredo Scillitani⁵, Sabrina Corbetta^{3,6}, Silvia Della Casa⁶, Giovanna Muscogiuri⁸, Luca Persani^{1,3}, Chiodini Iacopo^{1,9}

¹Dipartimento di Biotecnologie mediche e Medicina traslazionale, Università degli Studi di Milano, Italia;

²Unità di Endocrinologia, Fondazione IRCCS Cà Granda-Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Italia;

³Centro Malattie del Metabolismo Osseo e Diabete, U.O. Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italia; ⁴Unità di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Ospedale S. Maria Della Misericordia, Udine, Italia;

⁵Unità di Endocrinologia, IRCCS Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" IRCCS, San Giovanni Rotondo, Foggia, Italia;

⁶Dipartimento di Scienze Biomediche Chirurgiche e Odontoiatriche, Università degli Studi di Milano, Italia;

⁷Dipartimento di scienze Mediche e Chirurgiche, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma, Italia;

⁸Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Unità di Endocrinologia, Andrologia e Diabetologia - Università Federico II di Napoli, Italia; ⁹SC di Endocrinologia ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano, Italia

Il rischio di fratture vertebrali (Vfx) nei pazienti con incidentaloma surrenalico e secrezione autonoma di cortisolo (MACS, mild autonomous cortisol secretion) è attualmente un argomento di dibattito.

Obiettivo dello studio. Valutare la prevalenza e l'incidenza di Vfx nei pazienti con incidentaloma surrenalico e MACS (MACS-si), confrontandoli con i pazienti con senza MACS (MACS-no).

Disegno dello studio. Studio trasversale e longitudinale su dati retrospettivi.

Metodi. Sono stati valutati i seguenti parametri in tutti i pazienti: cortisolo sierico dopo il test con 1 mg di desametasone (F-1mgDST), densità minerale ossea (BMD) mediante DXA alla colonna vertebrale (LS) e al collo femorale e la presenza di Vfx mediante radiografia.

Pazienti. Sono stati valutati 444 pazienti (braccio trasversale) e 126 pazienti (braccio longitudinale, follow-up 24,9±5,3 mesi) con incidentaloma surrenalico. La presenza di MACS era definita in base a valori di F-1mgDST>1.8 mcg/dL. Sono stati confrontati i pazienti con MACS (MACS-si) e senza MACS (MACS-no).

Risultati. Braccio trasversale: 214 pazienti MACS-si e 230 pazienti MACS-no. I pazienti MACS-si avevano una prevalenza più elevata di Vfx (62,6%) rispetto ai pazienti MACS-no (22,9%, p<0,001); MACS era associato a Vfx prevalenti (odds ratio, OR, 5,203, intervallo di confidenza al 95%, 95%CI, 3,361-8,055, p<0,001; rischio relativo, RR, 2,07), indipendentemente dall'età, indice di massa corporea, distribuzione di genere, LS-BMD e presenza di diabete.

Braccio longitudinale: 60 pazienti MACS-si e 66 pazienti MACS-no. I pazienti MACS-si mostravano una maggiore incidenza di Vfx (36,4%) rispetto ai pazienti MACS-no (10,0%, p<0,001); la presenza di MACS era associata a Vfx incidenti (RR 4,561, 95%CI 1,600-13,003, p=0,005) indipendentemente dall'età, LS-BMD, distribuzione di genere, presenza di Vfx prevalenti e diabete. I risultati sono stati confermati nelle donne e negli uomini quando valutati separatamente.

Conclusioni. Le donne e gli uomini con MACS sono a maggior rischio di Vfx.

CO6 INTERACTIONS BETWEEN FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 AND IRON METABOLISM IN X-LINKED HYPOPHOSPHATEMIA (XLH)

Gaetano Paride Arcidiacono¹, Valentina Camozzi², Martina Zaninotto³, Marco Onofrio Torres¹, Francesca Zanchetta¹, Michele Cannito², Alberta Cecchinato¹, Martin Diogo¹, Mor Peleg Falb¹, Stefania Sella¹, Sandro Giannini¹

¹*Clinica Medica 1, Department of Medicine, University of Padua, Padova, Italy;*

²*Endocrinology Unit, Department of Medicine, University of Padua, Padova, Italy;*

³*Laboratory Medicine Unit, Department of Medicine, University of Padua, Padova, Italy*

Introduction. X-linked hypophosphatemia (XLH) is a rare hereditary disorder, characterized by renal phosphate wasting, resulting in impaired bone mineralization. XLH is caused by increased levels of Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23), a bone-derived phosphaturic hormone. FGF23 is released in its intact biologically active form and is subsequently cleaved into inactive degradation products. Commercially available assays can detect either intact form (iFGF23) or both intact and C-terminal fragments (cFGF23). Iron deficiency (ID) has been described to induce FGF23 production under various conditions, but limited evidence is available on the effect this mechanism could have in XLH. This study aimed to investigate the relationship between iron status and FGF23 levels in patients with XLH.

Methods. We enrolled adult patients with a diagnosis of XLH, excluding those with anemia and/or taking iron supplementation. We defined ID with ferritin <30 mcg/L and/or transferrin saturation <16%.

Results. We included 19 patients, aged 25-60 years, of whom 12 were female (63.2%) and 5 had ID (26.3%). No significant correlations were found between serum iron and iFGF23 ($p=0.587$) or cFGF23 ($p=0.312$); however, a significant correlation was observed between serum iron and iFGF23 to cFGF23 ratio ($r=0.660$, $p=0.03$). Patients with ID had a higher iFGF23 to cFGF23 ratio compared to those without ID ($p=0.03$), but no differences were found in serum phosphate levels ($p=0.701$) and TmP/GFR ($p=0.416$) between the two groups.

Conclusions. We hypothesize that in XLH, where FGF23 increases but its cleavage is not affected, at low iron concentrations the rise in hormone concentrations may be balanced by an increase in cleavage (as suggested by an altered ratio) and therefore this may mitigate the impact of ID on serum phosphate and urinary phosphate excretion.

CO7 MACHINE LEARNING TO CHARACTERIZE BONE BIOMARKERS PROFILE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Giovanni Adami, Angelo Fassio, Camilla Benini, Riccardo Bixio, Denise Rotta, Davide Gatti, Ombretta Viapiana, Maurizio Rossini

Università degli Studi di Verona, Italia

Background. Bone metabolism is disrupted in rheumatoid arthritis (RA); however, the bone metabolic signature of RA is poorly known. The objective of the study is to further characterize the bone metabolic profile of RA and

compare it to psoriatic arthritis (PsA), systemic sclerosis (SSc) and healthy controls.

Methods. We did a cross-sectional case-control study on consecutively enrolled patients and age-matched con-

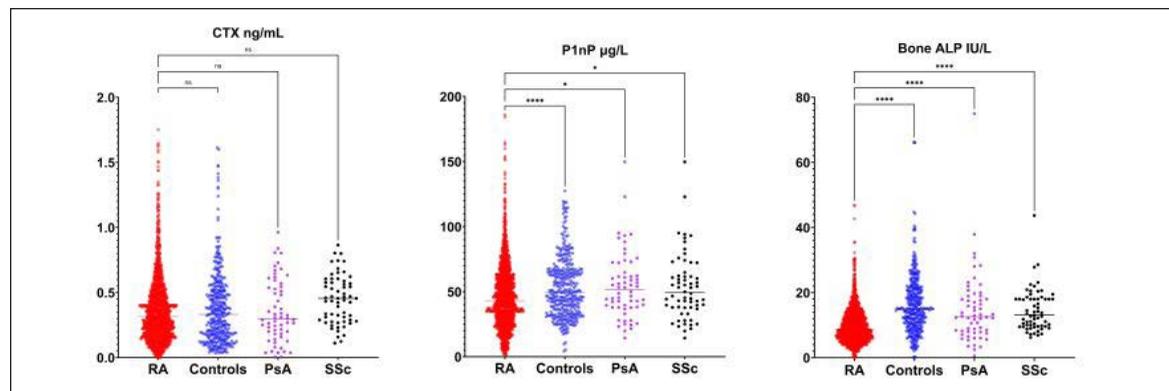


Figure 1

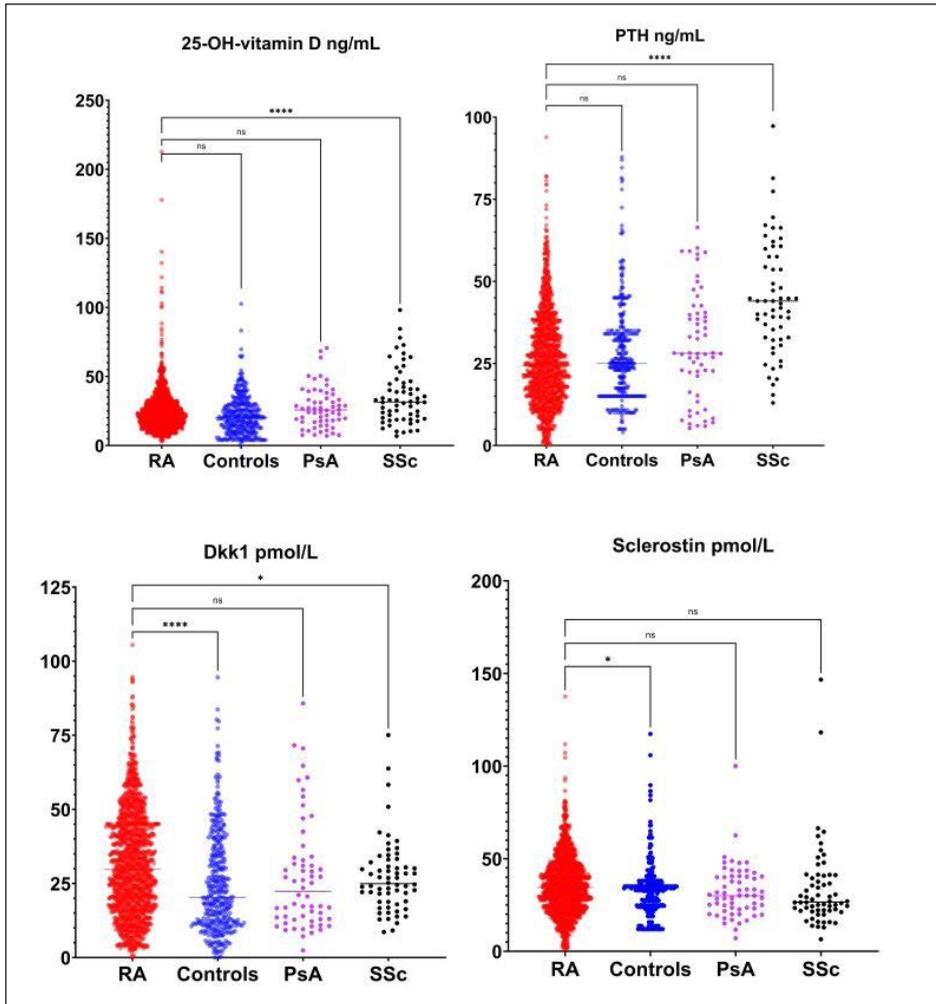


Figure 2

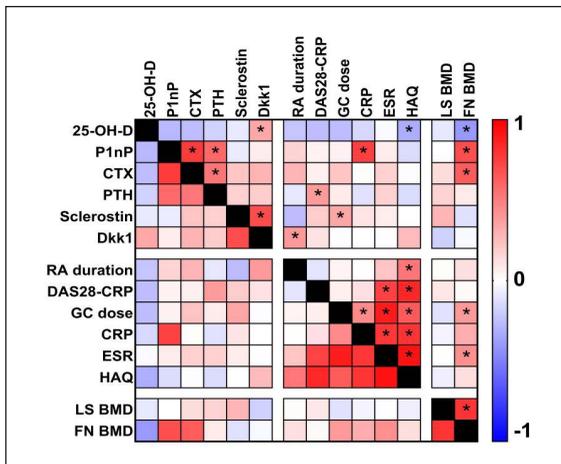


Figure 3

controls. We collected clinical characteristics, serum biomarkers related to bone metabolism and Bone Mineral Density (BMD). A multiple correlation analysis using Spearman's rank correlation coefficient was conducted within the RA patient group to investigate associations between biomarker levels and clinical variables. Machine learning (ML) models and Principal Component Analysis (PCA) was performed to evaluate the ability of bone biomarker profiles to differentiate RA patients from controls.

Results. We found significantly lower BMD in RA patients compared to PsA, and Systemic Sclerosis SSc groups. RA patients exhibited higher Dkk1, sclerostin and lower P1nP and B-ALP levels compared to controls. No significant differences in CTX levels were noted (Figures 1 and 2 for all biomarkers analysis). Correlation analysis revealed associations between bone biomarkers and clinical variables (Figure 3). PCA and ML highlighted distinct biomarker patterns in RA which can effectively discrimi-

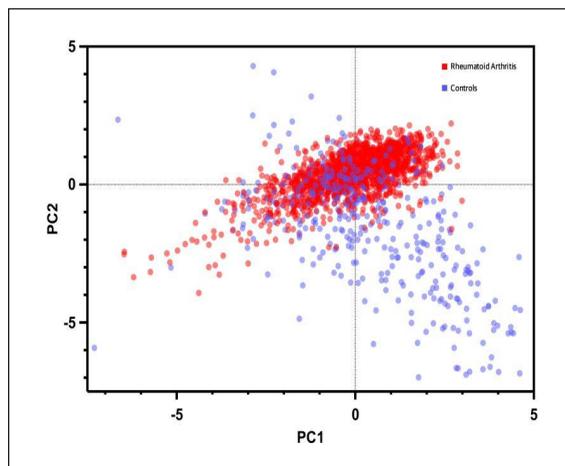


Figure 4

nated bone biomarkers profile in RA from controls (*Figures 4 and 5*).

Conclusion. Our study helped uncover the distinct bone profile in RA, including changes in bone density and unique biomarker patterns. These findings enhance

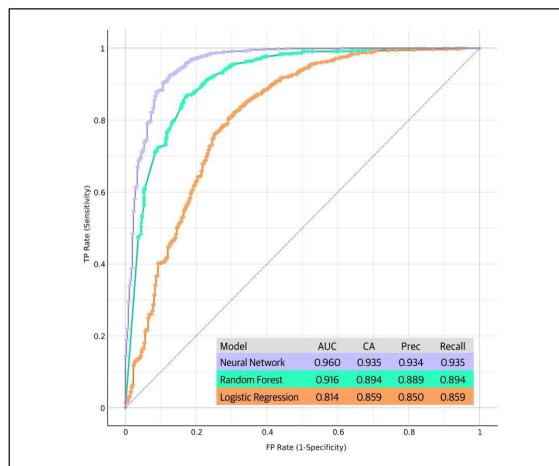


Figure 5

our comprehension of the intricate links between inflammation, bone dynamics, and RA activity, offering potential insights for diagnostic and therapeutic advancements in managing bone involvement in this challenging condition.

CO8 TERAPIA ANTIRIASSORBITIVA SEQUENZIALE DOPO TERIPARATIDE: UN CONFRONTO REAL-LIFE FRA DENOSUMAB E ZOLEDRONATO

Alberto Ghielmetti^{1,2}, Giorgia Grassi², Marta Zampogna^{2,1}, Iacopo Chiodini³, Maura Arosio^{1,2}, Cristina Eller-Vainicher²

¹Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Italia;

²SC Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia;

³Dipartimento di Biotecnologia e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano, Italia

Background. Pochissimi studi confrontano zoledronato (ZOL) e denosumab (DMAB) come terapia di consolidamento dopo teriparatide (TPT).

Metodi. Abbiamo studiato retrospettivamente 77 pazienti dopo sospensione di TPT: i pazienti sono stati trattati con ZOL 1 (Gruppo A1, n=56) o 2 infusioni (Gruppo A2, n=17) o DMAB (Gruppo B, n=21). Abbiamo confrontato a 2 anni (T1) 56 pazienti gruppo A1 e 21 B e a 4 anni (T2) 15 pazienti gruppo A1, 17 A2, 14 B l'andamento della BMD e l'incidenza di fratture vertebrali (VFX).

Risultati. Dopo sospensione di TPT (T0), la BMD lombare (TLS) (-2.5±1.2 vs -2.4±1.4, P=NS) e femorale (TFT) (-2.2±1.0 vs -2.4±0.9, P=NS), la prevalenza di VFX multiple (100% vs 100%, P=1.000) e fratture femorali (14.9% vs 23.3%, P=NS) erano sovrapponibili tra A1 e B rispettivamente. A T1 sia nel gruppo A1 sia nel B la TLS (-2.3±1.3 vs -2.5±1.2, P=0.006 e -1.8±1.4 vs -2.4±1.4, P<0.001) e la TFT

(-2.0±1.1 vs -2.2±1.0, P=0.002 e -2.2±1.0 vs -2.4±1.0, P=0.003) erano migliorate versus T0. A T1 si sono osservate 3 VFX nel gruppo A1 e 0 nel B (5.3% vs 0.0%, P=NS).

A T2, versus T0, tutti i gruppi hanno mostrato un miglioramento della TFT (-1.4±1.0 vs -1.8±0.9, P=0.008 gruppo A1; -1.6±0.9 vs -1.8±0.8, P=0.032 gruppo A2, -2.2±0.7; vs -2.6±0.7; P= <0.001 gruppo B). La TLS è rimasta stabile nei gruppi A1 e A2 (-2.1±1.5 vs -2.2±1.2, P=NS; -1.7±1.4 vs -2.0±1.2, P=0.065) mentre è migliorata nel B (-2.0±1.2 vs -2.7±1.4, P=0.002). A T2 non sono state osservate nuove VFX.

Conclusioni. A 2 anni dalla sospensione di TPT sia ZOL (1 infusione) sia DMAB migliorano la TLS e la TFT. A 4 anni sia ZOL (1 o 2 infusioni) sia DMAB determinano un miglioramento della TFT, mentre solo DMAB un miglioramento della TLS. Non vi sono differenze nell'incidenza di VFX.

C09 IRISIN PROTECTS AGAINST LOSS OF TRABECULAR BONE MASS AND STRENGTH IN ADULT OVARECTOMIZED MICE BY STIMULATING OSTEOBLAST ACTIVITY

Giuseppina Storlino¹, Manuela Dicarolo², Roberta Zerlotin², Patrizia Pignataro^{3,2}, Lorenzo Sanesi¹, Clelia Suriano², Angela Oranger², Francesca Posa¹, Anastasia Ariano¹, Giovanni Passeri⁴, Silvia Colucci³, Graziana Colaiani², Maria Grano², Giorgio Mori¹

¹Department of Clinical and Experimental Medicine, Foggia, Italy;

²Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area, University of Bari, Italy;

³Department of Translational Biomedicine and Neuroscience, University of Bari, Italy;

⁴Unit of Clinica e Terapia Medica, Department of Medicine and Surgery, University of Parma, Italy

Irisin is a peptide secreted by skeletal muscle that plays a major role in bone metabolism. Experiments in mouse models have shown that administration of recombinant irisin prevents disuse-induced bone loss. In this study, we aimed to evaluate the effects of irisin treatment for the prevention of bone loss in the ovariectomized (Ovx) mouse, the animal model commonly used to investigate osteoporosis caused by estrogen deficiency. Micro-Ct analysis conducted on Sham mice (Sham-veh) and Ovx mice treated with vehicle (Ovx-veh) or recombinant irisin (Ovx-irisin) showed that bone volume fraction (BV/TV) decreases in femurs (Ovx-veh vs. Sham-veh -51%; $p=0.02$) and tibia at both proximal condyles (Ovx-veh vs. Sham-veh -43%; $p=0.03$) and the subchondral plate (Ovx-veh vs. Sham-veh -22%; $p=0.01$), which were prevented by treatment with a weekly dose of irisin for 4 weeks. Moreover, histological analysis of trabecular bone showed that irisin in-

creased the number of active osteoblasts per bone perimeter (Ovx-irisin vs. Ovx-veh +1.4 fold; $p=0.01$), while decreasing osteoclasts (Ovx-irisin vs. Ovx-veh -41%; $p=0.05$). In addition, molecular analysis of quadriceps revealed that the expression of *Tfam* (Ovx-veh -73% and Ovx-irisin -71% vs. Sham-veh; $p=0.050$) was affected by ovariectomy and also in Ovx-irisin mice we detected a significant increase of *haptoglobin* (Ovx-irisin vs. Ovx-veh +2.3 fold; $p=0.011$). The possible mechanism by which irisin enhances osteoblast activity in Ovx mice is the upregulation of the transcription factor *Atf4*, one of the key markers of osteoblast differentiation, and osteoprotegerin, thereby inhibiting osteoclast formation. Moreover, molecular data obtained on muscles suggest a negative effect of estrogen deficiency on mitochondrial biogenesis and a possible role of irisin as a preventive factor of oxidative stress and muscle atrophy.

C10 UTILITÀ DEL TRABECULAR BONE SCORE (TBS) NEI PAZIENTI CON TALASSEMIA MAJOR

Martina Di Noto¹, Anastasia Xourafa², Rosamaria Rosso², Sabrina Zocco¹, Anna Bulla², Rosario Rapisarda³, Antonino Catalano⁴, Federica Bellone⁴, Luca Zanoli¹, Pietro Castellino¹, Agostino Gaudio^{1,3}

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania, Italia;

²UOSD Talassemia, A.O.U. Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania, Italia;

³UOC Medicina Interna, A.O.U. Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania, Italia;

⁴Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, A.O.U. Policlinico "G. Martino", Messina, Italia

Nella Talassemia Major (TM) l'osteoporosi e l'osteopenia rappresentano, ancora oggi, una complicanza comune spesso sottovalutata. L'eziologia del danno osseo nella TM è multifattoriale e determina un alterato rimodellamento osseo, una riduzione della massa ossea e un conseguente aumento del rischio di fratture. In letteratura la prevalenza di osteopenia e osteoporosi nella TM è molto variabile e può raggiungere il 90%. Il Trabecular Bone Score (TBS) è uno strumento analitico di recente introduzione che analizza le variazioni dell'intensità dei pixel a livello del rachide lombare, partendo dall'esame densitometrico a raggi X a doppia energia (DEXA) e definendo così un indice quantitativo che correla con la microarchitettura dell'osso trabecolare.

L'obiettivo di questo studio retrospettivo è valutare il ruolo del TBS come possibile strumento diagnostico e prognostico nei pazienti con TM.

Sono stati valutati 88 pazienti ambulatoriali adulti (età media 41.9 ± 8.91 anni) con TM, seguiti presso l'U.O.S.D. Ta-

lassemia del Policlinico "G. Rodolico" di Catania. Sono state analizzate le caratteristiche antropometriche dei pazienti, la storia clinica, la terapia ferro-chelante e il regime trasfusionale. Inoltre, sono stati acquisiti i dati di laboratorio, le misurazioni DEXA e le radiografie della colonna vertebrale dorso-lombosacrale. Il 96.3% dei pazienti esaminati presentava una densità minerale ossea (BMD) ridotta. Anche i valori di TBS sono risultati sensibilmente ridotti: il 69% dei pazienti aveva un valore di TBS inferiore a 1.200 (microarchitettura degradata), il 30% tra 1.200 e 1.350 (microarchitettura parzialmente degradata) e solo l'1% sopra 1350 (microarchitettura normale). I valori di TBS non sono risultati diversi tra pazienti fratturati e non fratturati (1.119 ± 0.139 vs 1.145 ± 0.126 , $p > 0.05$). In conclusione, sebbene i valori di TBS siano marcatamente ridotti nei pazienti con TM, sono necessari ulteriori studi per valutare il ruolo di questo strumento diagnostico nella predizione del rischio di frattura in questa classe di pazienti.

C11 IRISIN PREVENTS TRABECULAR BONE LOSS IN A MOUSE MODEL OF MULTIPLE MYELOMA

Roberta Zerlotin¹, Graziana Colaiani¹, Patrizia Pignataro², Clelia Suriano¹, Manuela Dicarolo¹, Silvia Colucci², Angela Oranger¹, Maria Grano¹

¹Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area, University of Bari, Italy;

²Department of Translational Biomedicine and Neuroscience, University of Bari, Italy

Bone disease (BD) associated with multiple myeloma (MM) is characterized by osteolytic lesions and pathological fractures, which remain a therapeutic priority despite new drugs improve MM patient survival. Antiresorptive molecules, like bisphosphonates and denosumab, the anti-RANKL antibody, represent the main option for the treatment of MMBD without restoring it, thus osteoanabolic molecules are under investigation. Among these latter, we focused on the myokine irisin, for which we demonstrated the ability to enhance bone mass in healthy mice, to prevent and increase bone loss in mouse models of disuse-induced osteoporosis, and to accelerate fracture healing in mice. Therefore, we investigated irisin effect on MMBD in a mouse model of induced MM (female C57BL/KaLwRij mice) by intratibial injection of green fluorescent tumor cells (5TGM1-eGFP cells), followed by intraperitoneal administration of 100µg/Kg of rec-irisin/week/6 weeks or

vehicle. By micro-Ct analysis, we demonstrated for the first time that irisin improves MM-induced trabecular bone damage. Indeed, rec-irisin partially prevents the reduction of femur trabecular bone volume (Tb. BV/TV, p=0.0141), trabecular number (Tb. n., p=0.034), and separation (Tb. S., p=0.012) as well as, fractal dimension, indicator of trabecular microarchitecture (Tb. FD, p=0.0008). We also showed that the myokine downregulates the expression of sclerostin, the known bone formation inhibitor. In parallel, by flow cytometry, we found that MM cell invasion significantly decreased in femoral bone marrow of irisin-treated mice in line with the significantly reduced viability of MM cells we detected after 48 hours of both 200 ng/ml and 500 ng/ml and after 72 hours already at 100 ng/ml irisin stimulation. Although further studies are needed, our findings suggest irisin as a new promising strategy to counteract bone MMBD and tumor burden in one shot.

C12 EFFICACIA DEL BUROSUMAB NEL TRATTAMENTO DELL'OSTEOMALACIA UN CASE REPORT DI TIO

Nadia Edvige Foligno¹, Hajime Kato², Yoshitomo Hoshino², Soichiro Kimura², Takashi Sunouchi², Naoko Hidaka², So Watanabe², Teresa Arcidiacono¹, Arianna Bologna¹, Federica Giambò¹, Giuseppe Vezzoli¹, Nobuaki Ito²

¹UO Nefrologia e Dialisi, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano, Italia;

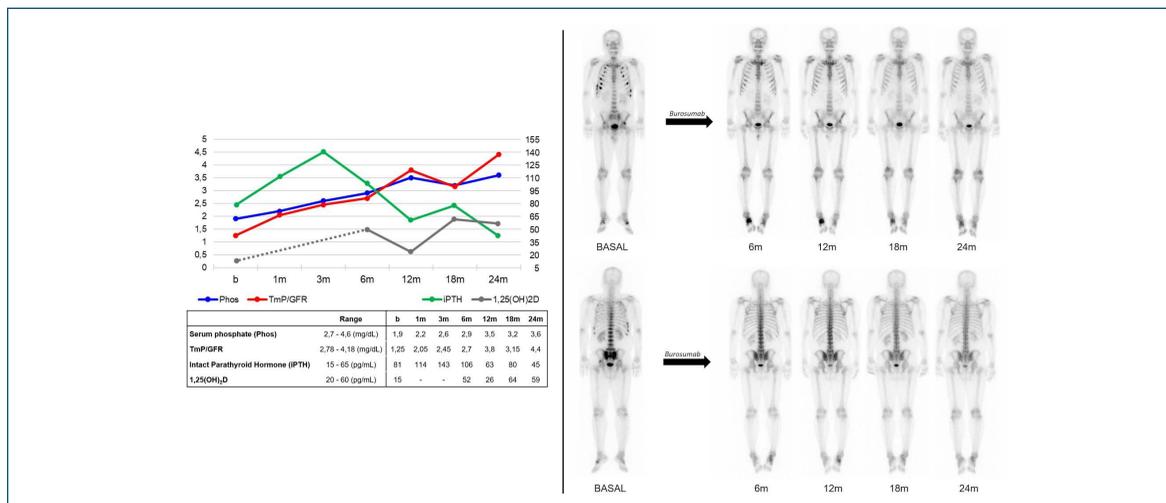
²Dipartimento di Nefrologia ed Endocrinologia, The University of Tokyo Hospital, Tokyo, Japan

L'osteomalacia indotta da tumore (TIO) è una rara malattia paraneoplastica causata da un tumore (PMT), piccolo e benigno, secernente FGF23.

FGF23 sopprime il riassorbimento dei fosfati e la sintesi di

1,25(OH)₂vitD nel tubulo prossimale renale; di conseguenza, i pazienti affetti sviluppano ipofosfatemia e osteomalacia, e quindi dolore osseo e fratture patologiche.

Il trattamento di scelta è la resezione chirurgica del PMT,



ma quando quest'ultimo non viene individuato o non può essere rimosso, sali di fosfato e vitD attiva possono essere utilizzati per migliorare i sintomi.

Burosumab (B), anticorpo monoclonale contro FGF23 utilizzato nell'XLH, è stato recentemente testato per il trattamento dei pazienti TIO non chirurgici, con risultati incoraggianti.

A partire da gennaio 2021, un paziente 56M affetto da TIO con PMT non identificato è stato trattato con B (1mg/kg s.c./4w).

Prima dell'introduzione di B, il paziente mostrava ipofosforemia, ipovitaminosi D e iperparatiroidismo secondario a precedenti somministrazioni di sali di fosfato.

Riferiva inoltre dolori ossei diffusi, sospetto di fratture e pseudofratture multiple, confermate da scintigrafia ossea

dell'intero scheletro (BS) come numerose aree di accumulo patologico a livello di coste, sacro, femori, tibia destra, articolazione sterno-clavicolare e vertebre.

Dopo l'inizio del trattamento con B, i livelli di fosforemia, PTH e $1,25(\text{OH})_2\text{vitD}$ si sono gradualmente normalizzati. Il paziente ha inoltre riferito un miglioramento dei dolori ossei, e successive BS hanno descritto un'importante e continua riduzione degli accumuli patologici, quasi del tutto scomparsi dopo 24m, confermando l'assenza di nuove fratture e il miglioramento di quelle esistenti.

Pertanto, B può rappresentare un trattamento alternativo per i pazienti TIO non chirurgici, soprattutto perché, a differenza della terapia con sali di fosfato e vitD attiva, la sua azione terapeutica sembra contribuire a un ulteriore miglioramento dell'osteomalacia.

C13 IL TRABECULAR BONE SCORE (TBS) COME PREDITTORE DEL RISCHIO FRATTURATIVO IN PAZIENTI IN TERAPIA ORMONALE ADIUVANTE PER CARCINOMA MAMMARIO IN RELAZIONE A VARIAZIONI LEGATE A DIFFERENTI TIPOLOGIE DI TRATTAMENTO ANTI-RIASSORBITIVO

Claudio Gianfelice¹, Gianmaria Salvio¹, Francesca Silveti¹, Lara Giovannini¹, Mirco Pistelli², Veronica Agostinelli², Rossana Berardi², Giancarlo Balercia¹, Giacchetti Gilberta¹

¹*Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo - Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche, Ancona, Italia;*

²*Clinica Oncologica - Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche, Ancona, Italia*

La terapia adiuvante ormonale del carcinoma mammario svolge un ruolo di primo piano nella prevenzione delle recidive ma si associa ad un'aumentata incidenza di fratture da fragilità con una perdita di BMD da 2 a 4 volte superiore rispetto alle pazienti con menopausa fisiologica. Vi è, invece, carenza di dati sull'andamento del TBS in questa categoria di pazienti, sul suo ruolo come predittore del rischio fratturativo e su eventuali variazioni legate ai differenti trattamenti anti-riassorbitivo. L'obiettivo dello studio è stato di valutare retrospettivamente differenze di TBS ed eventuali correlazioni con l'incidenza di nuove fratture al termine del follow-up in 348 donne in post-menopausa seguite dal 2018 al 2021, di cui 116 in terapia con alendronato 70 mg p.o., 116 con denosumab 60 mg s.c. e 116 non in terapia anti-riassorbitiva, matchate per caratteristiche

antropometriche, anagrafiche, BMD, TBS e prevalenza di fratture maggiori alla baseline. Dopo un follow-up medio di 3 anni è stato osservato un miglioramento del TBS nel gruppo in trattamento con denosumab, a fronte di un peggioramento nei gruppi in trattamento con alendronato e non in terapia anti-riassorbitiva TBS (+2,4% vs -3,4% vs -10,2%; $p < 0,05$ tra i gruppi). Lo sviluppo di nuove fratture maggiori è risultato correlato in maniera significativa alla variazione di TBS tra baseline e termine del follow-up ($r = -0,411$; $p < 0,0001$) ed al valore assoluto del TBS al termine del follow-up ($r = -0,455$; $p = 0,012$). Il TBS appare inoltre come un predittore del rischio fratturativo indipendente dalla BMD in questa categoria di pazienti ed il trattamento con denosumab sembra associarsi ad un suo miglioramento.

C14 OSTEOPOROSI E SARCOPENIA NEL TRAPIANTO POLMONARE: IL RUOLO DEL BONE SPECIALIST

Chiara Ceolin¹, Mario Virgilio Papa¹, Carlotta Andaloro¹, Sara Bertolino¹, Agnese Alessi¹, Anna Citron¹,
Monica Loy², Marina De Rui¹, Federico Rea², Anna Bertocco¹, Giuseppe Sergi¹

¹UOC Geriatria, Dipartimento di Medicina (DIMED), Università degli Studi di Padova, Italia;

²UOC Chirurgia Toracica, Dipartimento di Scienze Cardiache, Chirurgiche e Vascolari, Università degli Studi di Padova, Italia

Background. Osteoporosi e sarcopenia sono patologie spesso sottostimate nei pazienti sottoposti a trapianto di polmone, nonostante il loro significativo impatto sulla qualità di vita. In questo studio abbiamo analizzato gli effetti osteomuscolari della terapia anti-osteoporosi in un gruppo di pazienti sottoposti a trapianto polmonare.

Metodi. Sono stati raccolti dati clinici, osteo-metabolici (esami biochimici e Dual-Energy X-ray absorptiometry) e muscolari in un campione di 140 pazienti sottoposti da almeno 3 mesi a trapianto polmonare. La prevalenza di osteoporosi e sarcopenia è stata stimata rispettivamente secondo le raccomandazioni della World Health Organization e i criteri 2019 del European Working Group on Sarcopenia in Older People.

Risultati. Dei 140 pazienti studiati, età media 49 anni (21-68), il 44% erano donne, affette soprattutto da fibrosi cistica. Osteoporosi e sarcopenia erano presenti nel 43.2% e 16.8% dei casi, rispettivamente. Il 14.4% aveva ≥ 3 fratture vertebrali. Al momento della valutazione (in media 37 mesi dal tra-

pianto), il 69.6% dei pazienti assumeva colecalciferolo e solo il 20% era trattato con farmaci anti-osteoporosi. La consulenza del *bone specialist* ha portato al trattamento del 86.3% del campione: a tutti veniva consigliata la supplementazione con vitamina D; il 24% circa dei pazienti intraprendeva terapia antirassorbitiva orale, il 40% veniva trattato con acido zoledronico ev mentre l'8% veniva trattato con terapia anabolica. Dei 60 pazienti che hanno completato il primo follow-up (18 mesi) solo il 7% presentava nuove fratture vertebrali. Si è osservato miglioramento di T-score e Z-score in tutti i distretti analizzati ($p < 0.001$) e di BMD a livello femorale. Nei pazienti trattati con bifosfonato per os abbiamo osservato un incremento della massa magra totale e appendicolare, che ha contribuito a ridurre significativamente la percentuale di soggetti sarcopenici (16.8% vs 7.8%).

Conclusioni. La terapia antiosteoporotica dovrebbe essere incoraggiata nei pazienti sottoposti a trapianto polmonare, a prescindere dall'età, sia come prevenzione primaria che come prevenzione secondaria.

C15 IDENTIFICATION OF A NEW THERAPEUTIC APPROACH FOR BONE DISEASE IN CYSTINOSIS

Giulia Battafarano¹, Michela Rossi¹, Sara Terreri¹, Laura Di Giuseppe^{1,2}, Olivia Pagliarosi¹,
Gianna Di Giovamberardino³, Francesco Emma⁴, Anna Taranta⁴, Andrea Del Fattore¹

¹Bone Physopathology Research Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy;

²Department of Clinical, Internal, Anaesthesiological and Cardiovascular Sciences, "Sapienza" University, Rome, Italy;

³Research Biobank, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy;

⁴Department of Nephrology and Urology, Bambino Gesù Children's Hospital, Rome, Italy

Cystinosis is a rare lysosomal storage disease caused by *loss-of-function* mutations of the *CTNS* gene, encoding for cystinosis. Patients accumulate intra-lysosomal cystine in tissues and display Fanconi's syndrome, short stature and rickets. We previously demonstrated that cystinosis deficiency primarily affects the skeleton, reducing bone turnover. The only available drug for patient treatment is cystine-depleting cysteamine (Cys); however, clinical observations suggest that it could have side effects on bone. In this study, we demonstrated that cysteamine severely impairs cystinotic osteoblast and osteoclast differentiation/activity and that is not able to rescue the growth defect observed in *ctns*^{-/-} (KO) mice [Body Weight (g); WT-Veh: 15.12 \pm 3.16; KO-Veh: 12.09 \pm 1.47*; KO-Cys: 12.54 \pm 2.05; * $p < 0.01$ vs WT-Veh]. To identify a new therapeutic target to stimulate bone turnover in cystinosis, we performed proteomic analysis revealing increased cathepsin D (CtsD) expression in KO osteoblasts. We treated cystinotic osteoblasts with CtsD inhib-

itor Pepstatin A (PepA). The treatment of KO osteoblasts stimulated differentiation [ALP positivity (%); WT-Veh: 151 \pm 39; KO-Veh: 100 \pm 2*; KO-PepA: 125 \pm 33*; * $p < 0.001$ vs WT-Veh; * $p < 0.05$ vs KO-Veh] and increased mineralization activity. *In vivo* experiments revealed that intraperitoneally injected PepA rescues the somatic growth defect of *ctns*^{-/-} mice. Micro-CT analysis of distal femurs revealed increased bone mineral density [BMD (mgHA/cm³); WT-Veh: 168.8 \pm 4.9; KO-Veh 147.3 \pm 13.9*; KO-PepA: 172.3 \pm 20.5*; * $p < 0.05$ vs WT-Veh; * $p < 0.01$ vs KO-Veh], trabecular bone volume, trabecular thickness and connectivity density, cortical bone mass and mechanical properties in PepA-treated KO mice compared to vehicle-treated KO mice. Histomorphometric analysis of tibia revealed restored osteoblast and osteoclast parameters in PepA-treated KO mice. In conclusion, we demonstrated a negative effect of cysteamine treatment on bone and identified a specific potential treatment for bone disease in cystinosis

C16 SCREENING DELLE MUTAZIONI DI PFN1 E ZNF687 IN PAZIENTI CON MALATTIA DI PAGET SEVERA E/O DEGENERAZIONE NEOPLASTICA

Guido Cavati¹, Christian Mingiano¹, Luigia Cinque², Daniela Merlotti³, Domenico Rendina⁴, Filippo Pirrotta¹, Veronica Abate⁴, Anita Vergatti⁴, Barbara Lucani¹, Vito Guarnieri², Luigi Gennari¹

¹Dipartimento di Medicina e Neuroscienze, Università di Siena, Policlinico le Scotte, Siena, Italia;

²Divisione di Genetica Medica, Fondazione IRCCS, Casa di Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italia;

³Dipartimento di Scienze Mediche, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italia;

⁴Dipartimento di Clinica Medicina e Chirurgia, Università degli Studi "Federico II" di Napoli, Italia

Le mutazioni genetiche di PFN1 e ZNF687 sono state associate a malattia di Paget (PDB) poliostotica ad esordio precoce e con maggiore rischio di degenerazione neoplastica in osteosarcoma (OS) o tumore gigantomatocellulare (GCT). Abbiamo eseguito lo screening genetico di PFN1 e ZNF687 in 53 pazienti affetti da PDB severa (≥ 4 siti affetti) con insorgenza di malattia <60 anni, negativi per la mutazione SQSTM1, selezionati da 893 casi PDB all'interno del registro italiano, includendo soggetti affetti da OS (n=6) o GCT (n=1). L'analisi delle mutazioni è stata eseguita mediante amplificazione PCR diretta e sequenziamento degli esoni (EX) e dei confini esone-introne. Sugli stessi campioni è stata eseguita la PCR quantitativa (Q-PCR) per rilevare delezioni di un singolo esone o di dimensioni maggiori del gene PFN1. Il calcolo del numero di copie del gene è stato effettuato utilizzando il metodo $2^{-\Delta\Delta CT}$. I Ct-value di PFN1 nei nostri campioni erano correlati ad un campione di calibratore (DNA genomico

umano normale) e al Ct-value di un gene di riferimento. La proteina Homeobox MOX-2 (MOX2) è stata scelta come gene housekeeping per normalizzare la quantità relativa. Sono state osservate una mutazione D107Rfs*3 frameshift nel gene PFN1 e una mutazione missense P937R nel gene ZNF687, entrambe in soggetti maschi con esordio di malattia rispettivamente a 40 e 37 anni. Il paziente con la mutazione ZNF687 presentava un GCT ricorrente della pelvi pagetica. Al contrario, nessuno dei 6 pazienti con OS presentava mutazioni PFN1 o ZNF687. Utilizzando l'approccio Q-PCR nessuno dei campioni analizzati ha rivelato delezioni di PFN1 singole o multiple. I nostri risultati suggeriscono che le mutazioni PFN1 e ZNF687 raramente si riscontrano in pazienti con PDB poliostotico ad esordio precoce. Sebbene lo ZNF687 sembra spesso associato al GCT, l'associazione tra PFN1 e degenerazione neoplastica è meno chiara e richiede ulteriori indagini.

C17 THE DEPLETION OF THE ZFP687 GENE, RESPONSIBLE FOR AN AGGRESSIVE FORM OF PAGET'S DISEASE OF BONE, LEADS TO SKELETAL GROWTH RETARDATION

Sharon Russo, Lambiase Maria, D'Angelo Mariarosaria, Scotto di Carlo Federica, Gianfrancesco Fernando

Institute of Genetics and Biophysics "Adriano Buzzati-Traverso", National Research Council of Italy, Naples, Italy

The germline P937R mutation in the ZNF687 gene causes an aggressive form of Paget's disease of bone (PDB). Our recent study reported the *Zfp687*^{P937R} knock-in mouse model, faithfully replicating the severe pagetic phenotype seen in human patients harbouring the P937R mutation. Mutant mice developed osteosclerotic/osteolytic lesions, woven bone, and osteoarthritic degeneration, mirroring the severity of human PDB. To gain insights into the ZNF687 mechanistic role and its transcriptional network in bone metabolism, we generated the *Zfp687* knockout (*Zfp687*^{-/-}) mouse model. By 1 month of age, mutant mice were visibly smaller than controls, and the difference was still evident in 3-month-old mice. We measured *Zfp687*^{-/-} bone lengths, which were notably reduced, than controls. Since growth plates (GPs) play a role in postnatal bone elongation, we examined GPs histologically and measured their width. Both wild-type and *Zfp687*^{-/-} mice exhibited a strong positive relationship ($R^2=0.86$ and $R^2=0.69$, respectively), between tibial GP width and length, and statistical comparison revealed a significant difference ($p=0.002$) between the two models, indicating that the linear correlation be-

tween GP and bone length gradually weakened upon *Zfp687* deficiency. Micro-computed tomography analysis of 3-month-old mutant mice showed unaltered bone mass but reduced total cross-sectional area ($p=0.02$) due to a decrease in cortical bone area ($p=0.01$), compared to controls. Together, these findings indicate that *Zfp687* depletion leads to reduced bone length and width. Since osteoclasts play a pivotal role during bone elongation, and given the crucial role of ZNF687 in osteoclastogenesis, we histologically examined mature osteoclasts to determine whether the observed skeletal phenotype resulted from osteoclast failure. TRAP-stained femur sections revealed decreased osteoclast surface and fewer TRAP⁺-positive osteoclasts per bone surface in *Zfp687*^{-/-} mice ($p=0.010$; $p=0.028$, respectively) compared to wild type. This suggests that osteoclast differentiation is not completely abrogated but remains defective. Whether the growth defects may be due only to the osteoclast failure or to a combinatorial effect of the *Zfp687* activity in the osteoclastic lineage and the chondro-osseous differentiation is still unclear, thus further analysis are needed to address this question.

C18 FRATTURE MAGGIORI DA FRAGILITÀ (MOF) IN UN'AMPIA CASISTICA DI PAZIENTI AFFETTI DA SARCOIDOSI: ASSOCIAZIONE CON LA GRAVITÀ DELLA MALATTIA

Caterina Mondillo¹, Antonella Al Refaie¹, Alessandro Versienti¹, Giuditta Manasse¹, Leonardo Baldassini¹, Paolo Cameli², Elena Bargagli², Stefano Gonnelli¹, Carla Caffarelli¹

¹UOC Medicina Interna e della Complessità, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena, Italia;

²UOC Malattie Respiratorie e Trapianto Polmonare, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena, Italia

La sarcoidosi è caratterizzata da uno stato infiammatorio cronico, da carenza di vitamina 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). Scopo dello studio è stato quello di valutare l'incidenza ed i fattori di rischio per MOF in un'ampia casistica di pazienti affetti da sarcoidosi.

In 382 pazienti con sarcoidosi (55.8±11.6anni) abbiamo misurato la BMD a livello lombare (BMD-LS), femorale (collo femorale: BMD-FN, femore totale: BMD-FT) con metodica DXA (Discovery, Hologic, USA). Inoltre abbiamo valutato le prove di funzionalità respiratoria comprensive della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO) e l'interessamento del parenchima polmonare attraverso la stadiazione radiologica mediante lo score di Scadding.

Novanta pazienti (23,6%) con sarcoidosi hanno riportato una MOF. I valori di BMD T-score erano ridotti nei soggetti con storia di MOF rispetto a quelli senza 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 DLCO (%) ($p < 0.001$). La prevalenza di MOF è risultata più alta nei soggetti con un maggiore coinvolgimento polmonare (Scadding score 2-4) rispetto a quelli con una compromissione minore del parenchima polmonare (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.

P01 INTERLEUKIN-6 SIGNALING IN OSTEOBLASTS REGULATES BONE REMODELLING DURING EXERCISE

Palmisano Biagio^{1,2}, Riminucci Mara², Karsenty Gerard¹

¹Department of Genetics and Development, Columbia University Irving Medical Center, New York, United States of America;

²Department of Molecular Medicine, Sapienza University of Rome, Italy

Aerobic exercise has many beneficial effects on human health. One of them, is to influence positively bone remodeling through, however, incompletely understood mechanisms. Given its recently demonstrated role as a mediator of the bone to muscle to bone crosstalk during exercise, we hypothesized that interleukin-6 (IL-6) signaling in bone may contribute to the beneficial effect that exercise has on bone homeostasis.

In this study, we first show that aerobic exercise increases the expression of *Il6r* in bones of WT mice. Then, we analyzed a mutant mouse strain that lacks the IL-6 receptor alpha specifically in osteoblasts (*Il6r_{osb}^{-/-}*). As it has been reported in the case of *Il6^{-/-}* mice, in sedentary conditions, bone mass and remodeling were normal in adult *Il6r_{osb}^{-/-}* mice when compared to controls. In contrast, *Il6r_{osb}^{-/-}* mice that

were subjected to aerobic exercise did not show the increase in bone mass and remodeling parameters that control littermates demonstrated. Moreover, *Il6r_{osb}^{-/-}* mice undergoing aerobic exercise showed a severe impairment in bone formation, indicating that activation of bone-forming cells is defective when IL-6 signaling in osteoblasts is disrupted. In vitro studies performed on calvarial osteoblasts demonstrated that IL-6R is needed for a proper osteogenesis when IL-6 is added to the culture, as only the combination of this cytokine and its receptor could induce osteoblast proliferation and enhance the expression of osteogenic markers.

In sum, this study provides evidence that a function of IL-6 signaling in osteoblasts is to promote high bone turnover during aerobic exercise.

P02 INTERPLAY BETWEEN IRISIN AND VITAMIN D: FROM BASIC STUDIES TO CLINICAL OBSERVATIONS

Manuela Dicarlo¹, Lorenzo Sanesi², Patrizia Pignataro^{1,3}, Roberta Zerlotin¹, Angela Oranger¹, Clelia Suriano¹, Flavia Pugliese⁴, Carla Columbu⁴, Vincenzo Carnevale⁵, Silvia Tunnera⁶, Alfredo Scillitani⁴, Graziana Colaianni¹, Maria Grano¹, Silvia Colucci³

¹Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area (DiMePRE-J), University of Bari, Italy;

²Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Foggia, Italy;

³Department of Translational Biomedicine and Neuroscience (DiBraiN), University of Bari, Italy;

⁴Unit of Endocrinology, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italy;

⁵Unit of Internal Medicine, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italy;

⁶Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence, Italy

Irisin is a myokine released by skeletal muscle upon exercise and exerts key actions on whole-body metabolism both in humans and mice. Previous studies conducted on cohorts of patients with Charcot-Marie-Tooth disease, Prader Willi syndrome, and type 1 and 2 diabetes mellitus, suggested an interesting interplay between irisin and vitamin D, a molecule with well-known functions in musculoskeletal metabolism, but the pathway has not been thoroughly elucidated. In the present study, we firstly evaluated in a cohort of 19 postmenopausal women with primary hyperparathyroidism (PHPT) treated with cholecalciferol for six months whether vitamin D supplementation influenced irisin serum levels. Our results evidenced that PHPT patients treated with vitamin D showed higher levels of serum irisin compared with the baseline ($p < 0.05$). Furthermore, to understand the possible molecular pathway that links vitamin D and irisin, we treated C2C12 myoblast cell line with a biolog-

ically active form of vitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D3 (1,25(OH)₂D₃) and we analyzed the expression of the irisin precursor, *Fndc5*, its transcriptional activator, peroxisome proliferator-activated receptor coactivator 1 (*Pgc-1 α*), and sirtuin 1 (*Sirt1*), a factor that influences *Pgc-1 α* activation and transcription. Interestingly, we observed that vitamin D treatment on myoblasts significantly enhanced *Fndc5* mRNA after 48 h ($p < 0.05$), while it increased *Sirt1* and *Pgc-1 α* expression both at mRNA and protein levels over a shorter time course of 8h stimulation. Overall, our data suggest that vitamin D might increase *Fndc5*/irisin synthesis through the up-regulation of *Sirt1*, which together with *Pgc-1 α* , is an important factor that is involved in numerous metabolic processes in skeletal muscle. Noteworthy, our finding paves the way to the fascinating idea that vitamin D might promote myoblast differentiation and function by modulating *FNDC5*/irisin system.

P03 INTEGRATED PROTEOMICS UNVEILS A NOVEL REGULATOR OF OSTEOCLAST DIFFERENTIATION

Maria Materozzi^{1,2}, Massimo Resnati¹, Matteo Trudu¹, Tommaso Perini¹, Cecilia Facchi², Luigi Gennari³, Enrico Milan^{2,1}, Simone Cenci^{1,2}

¹Age Related Diseases Unit, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milan, Italy;

²Università Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy;

³Department of Medicine, Surgery and Neurosciences, University of Siena, Italy

Introduction. Bone loss is a severe and frequent complication of diverse diseases, including inflammatory conditions, metabolic disorders, and cancer, responsible for remarkable morbidity and mortality, with a strong impact on public health. Bone destruction is invariably mediated by heightened differentiation and/or activity of osteoclasts, specialized multinucleated bone-resorbing cells.

Methods. To identify new regulatory mechanisms and putative targets for skeletal diseases, we comprehensively characterized the proteome reshaping of RANKL-dependent OCgenesis from mouse purified bone marrow monocytes (BMMs), through stable isotope labelling with amino acids in cell culture (SILAC)-based quantitative comparative proteomics, subsequently validated by label-free mass spectrometry. Next, we characterized a novel putative regulator by signaling and differentiation assays complemented by different proteomic approaches upon genetic and pharmacologic silencing.

Results. Our twofold proteomic strategy identified the de-ubiquitinase UCHL1 (ubiquitin C-terminal hydrolase L1), as a distinctively expressed protein with a previously unrecognized essential role in *in vitro* osteoclastogenesis. In functional cellular and molecular studies, genetic and pharmacologic UCHL1 inhibition potently and dose-dependently suppressed OC differentiation, reducing expression of crucial OCgenic NFATc1 gene targets and preventing the induction of the pro-osteoclastogenic expression profile. Moreover, proteomic analyses in pre-OCs of pharmacologic/genetic UCHL1 blockade revealed a negative control of UCHL1 on the antioxidant and anti-OCgenic Nrf2 pathway. Indeed, OCgenesis impairment upon UCHL1 inhibition was prevented by pharmacological blockade of Nrf2 activation, restoring OC formation. Overall, our studies identified UCHL1 as a novel essential regulator of osteoclast differentiation and offer a new framework to design innovative specific anti-resorptive therapeutic strategies.

P04 EVALUATION OF PTH DEPRIVATION EFFECTS ON ANXIETY AND STRESS RESPONSE IN A RAT MODEL OF CHRONIC POST- SURGICAL HYPOPARATHYROIDISM

Francesca Di Lupo¹, Francesca Ronca¹, Grazia Chiellini¹, Beatrice Polini¹, Caterina Ricardi¹, Cristina Dettori¹, Federico Bogazzi¹, Alessandro Saba¹, Riccardo Zucchi¹, Marco Scalese², Federica Saponaro¹

¹Lab. of Endocrinological Biochemistry, Department of Pathology, University of Pisa, Italy;

²Institute of Clinical Physiology, National Council of Research, Pisa, Italy

Introduction. Hypoparathyroidism is a rare endocrine disease, characterized by hypocalcaemia and undetectable or inappropriately low PTH. Post-surgical HypoPT is the most common cause and patients present cognitive and neuropsychological symptoms, probably due to an effect of PTH in the central nervous system (CNS). The aim of this study was to evaluate the effects of PTH deprivation on CNS in an animal model (rat) of post-surgical hypoparathyroidism, by a cognitive/behavioural approach.

Methods. A surgical rat model (Sprague Dawley) of PS-HypoPT was obtained at 5 weeks and treated with gluconate calcium 1% in drinking water to maintain normocalcemia. An experimental group of 20 PS-HypoPT rats and 20 healthy Sprague Dawley controls (WT) sham operated, underwent biochemical testing and behavioural testing: Open Field (OF), Elevated Plus Maze (EPM) and Morris Water Maze (MWM).

Results. In OF test, the time and distance spent in

the zone of interest (centre of arena) were significantly lower in the PTx group, compared with WT ($p < 0.01$ and $p < 0.01$). In the EPM experiment the time spent in the close arm was significantly higher in the PTx group, compared with WT ($p < 0.01$). In MWM test, PTx rats showed a worse performance at MWM test in the training period (day 1-2-3) compared to controls (WT), namely a higher Escape Latency time (seconds) ($p < 0.01$). In the multivariate analysis including time and treatment (PTx or WT), we observed that PTx showed a statistically significant higher reduction of the Escape Latency between the first and last day, compared to WT. These data suggests a higher level of anxiety and stress in PTx group.

Conclusions. Animal model of PS-Hypo shows a higher level of anxiety and stress compared to controls. The model resembles the condition of patients with PS-Hypo, probably related to the direct effect of PTH deprivation in brain in PSHypo.

P05 IRISIN: A NEW LINKER IN THE MUSCLE-BRAIN-BONE CROSSTALK

Patrizia Pignataro^{1,2}, Manuela Dicarlo², Clelia Suriano², Lorenzo Sanesi³, Roberta Zerlotin², Giuseppina Storlino³, Angela Oranger², Giorgio Mori³, Silvia Colucci¹, Maria Grano², Graziana Colaiani²

¹Department of Translational Biomedicine and Neuroscience (DiBraiN), University of Bari Aldo Moro, Bari, Italy;

²Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area (DiMePRE-J), University of Bari Aldo, Bari, Italy;

³Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Foggia, Italy

The skeletal muscle system through the release of several molecules can influence brain function resulting in the secretion of neurotrophins which in turn affect cognitive and behavioral processes. Irisin, produced by skeletal muscle during exercise, has pleiotropic effect on several organs, including the brain. Here, we evaluated the effect of subcutaneous short-term irisin administration on depressive- and anxiety-like behaviors in mice. Moreover, we studied the gene expression of neurotrophins and cytokines in brain areas frequently investigated in the depression and anxiety pathogenesis (hippocampus and prefrontal cortex, PFC). 6-month-old male and female mice were subcutaneously injected with irisin (100 µg/kg/once-daily) or vehicle for 5 days. By the Tail Suspension Test (TST) and Forced Swim Test (FST) we studied depression-related behavior and by the Open field Test (OFT) and Elevated plus Maze (EPM) we evaluated anxiety-like behaviors. Quantitative real-time PCR assays (qRT-PCR) were performed on hippocampus and PFC to investigate the impact of

irisin treatment on depression-associated neurotrophins expression.

In irisin-treated mice we observed a significant reduction of immobility in the TST and FST and increased number of entries and time spent in open arms in the EPM. No gender differences were observed in all behavioral tests. Furthermore, gene analysis evidenced significantly increased mRNA levels of nerve growth factor (NGF) and fibroblast growth factor 2 (FGF-2) in the hippocampus. Brain-derived growth factor (Bdnf) was modulated by irisin only in the PFC of treated mice, moreover, two-way ANOVA analysis showed an increase of BDNF mRNA levels only in female irisin treated-mice.

These results suggest that irisin administration mitigates depression- and anxiety-like behavior in young mice through a site-specific cerebral modulation of neurotrophins in the hippocampus and the PFC. Further investigation could lead to the identification of irisin as a new link between skeletal muscle system and brain function.

P06 MUL1 E3 UBIQUITINA LIGASI: UN NUOVO POSSIBILE TARGET TERAPEUTICO PER L'OSTEOSARCOMA

Jacopo Di Gregorio¹, Sara Terreri², Michela Rossi², Giulia Battafarano², Laura Di Giuseppe³, Antonis Zervos⁴, Vincenzo Flati¹, Andrea Del Fattore²

¹Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli studi dell'Aquila, Italia;

²Unità di Ricerca di Fisiopatologia del Tessuto Osseo, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia;

³Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Università di Roma "Sapienza", Roma, Italia;

⁴Burnett School of Biomedical Sciences, University of Central Florida, College of Medicine, Orlando, United States of America

L'osteosarcoma è una neoplasia ossea aggressiva, prevalentemente di età pediatrica; nonostante approccio chirurgico e chemioterapia adiuvante abbiano incrementato le percentuali di sopravvivenza, l'individuazione di nuovi bersagli terapeutici rimane necessaria soprattutto per i pazienti che presentano chemioresistenza, ricadute locali e/o metastasi.

Il presente studio ha l'obiettivo di valutare il coinvolgimento dell'enzima E3 ubiquitina ligasi MUL1 nell'osteosarcoma, ed in particolare della pathway MUL1-UBXN7-HIF-1α. Abbiamo precedentemente dimostrato nelle cellule HEK293 che MUL1 evita l'accumulo del fattore di trascrizione indotto dall'ipossia HIF-1α, tramite degradazione del cofattore UBXN7; elevati livelli di HIF-1α si riscontrano nell'osteosarcoma metastatico e la sua inibizione riduce l'invasività tumorale. Pertanto, tale studio mira a valutare *in vitro* se la pathway MUL1-UBXN7 sia in grado di downregolare HIF-1α nell'osteosarcoma.

Abbiamo dimostrato come i livelli proteici di MUL1 siano inversamente proporzionali all'aggressività tumorale: l'enzima è espresso nella linea cellulare di osteosar-

coma a bassa aggressività Saos-2, mentre i suoi livelli si riducono nella linea cellulare metastatica 143B (MUL1/Actina; Saos-2: 0.86±0.15; 143B: 0.24±0.07; p<0.01). Conseguentemente, UBXN7 (UBXN7/Actina; Saos-2: 0.14±0.04; 143B: 1.06±0.05; p<0.01) HIF-1α (HIF-1α / Actina; Saos-2: 0.12±0.03; 143B: 0.90±0.17; p<0.01) risultano più elevati nelle 143B rispetto alle Saos-2.

L'overespressione di MUL1 nelle cellule 143B riduce del 50% UBXN7 (UBXN7/Actina; pEmpty-143B: 1.01±0.08; pMUL1-143B: 0.50±0.03, p<0.0001) ed HIF-1α (HIF-1α/Actina; pEmpty-143B: 0.79±0.10; pMUL1-143B: 0.43±0.07, p<0.008). Risultati analoghi si osservano in seguito all'induzione di MUL1 nelle 143B tramite trattamento con Ucf-101, inibitore della proteasi HTRA2 in grado di regolare MUL1. L'incremento di MUL1 riduce del 20% la proliferazione delle cellule di osteosarcoma e stimola l'induzione dell'apoptosi.

Pertanto, i nostri risultati mostrano come la pathway MUL1/UBXN7/HIF-1α sia alterata nelle cellule di osteosarcoma, e come MUL1 potrebbe rappresentare uno nuovo bersaglio terapeutico.

P07 IMMUNOEVASION OF BREAST CANCER CELLS FROM NK IMMUNOSURVEILLANCE THROUGH NKG2DLS SHEDDING FROM CELL SURFACE

Gomasasca Marta, Maroni Paola, Verdelli Chiara, Gerosa Laura, Faraldi Martina, Lombardi Giovanni
IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano, Italia

Immuno-evasion is a cancer hallmark, and impairment of natural killer (NK) cytotoxicity is a mechanism to evade immunosurveillance. NK activation occurs after recognition by NKG2D receptors of its ligands (NKG2DLs), MICA/B and ULBP2, expressed on tumor cells. A strategy that breast cancer (BC) cells develop to evade NK cells is NKG2DLs shedding from cell surface to avoid NKG2D recognition. However, it is still unclear whether this process takes place at the bone metastatic site.

We investigated expression and cellular localization of NKG2DLs in tissue samples of both metastatic (mBC) and non-metastatic BC (nmBC) and BC bone metastasis (BoMet), by immunohistochemistry, and in BC cells, by western blot, immunofluorescence, and flow-cytometry. MICA/B and ULBP2 localize perinuclearly in mBC and BoMet, while in nmBC they localized mainly in the cytosol and these differences are mirrored in BC cell lines: enhanced expression in invasive and migrating BC cells (MDA-MB231 and 1833), both on cell surface and in intracellular compartment, than in less invasive

cells (MCF7). In MDA-MB231 and 1833, NKG2DLs co-localize with Golgi, while in MCF7 cells they show a reduced co-localization, indicating putative differences in the NKG2DLs fate. Preliminary data show that NKG2DLs are enriched in the membrane and cytoskeleton fractions, suggesting differences in the mechanisms of protein trafficking and recycling.

To evaluate if proteasome inhibition inhibits degradation and successfully relocates NKG2DLs at the plasma membrane, we treated cells with bortezomib. Effectively, bortezomib restored the cell surface expression of NKG2DLs, in a concentration- and cell line-dependent manner.

In conclusion, BC cell lines, although with some differences, do not express NKG2DLs on the cell surface but retain them into the Golgi apparatus and this mechanism is reversed by proteasome inhibition. Intracellular retention of NKG2DLs may provide a selective advantage to favor the outgrowth of tumor variants that resist NK cell-mediated functions.

P08 CARATTERIZZAZIONE DEL RUOLO DI PXDN NELL'OSTEOSARCOMA

Sara Terreri¹, Jacopo Di Gregorio², Michela Rossi¹, Laura Di Giuseppe³, Olivia Pagliarosi¹, Giulia Battafarano¹, Andrea Del Fattore¹

¹Unità di Fisiopatologia del Tessuto Osseo, Area di Ricerca Pediatria traslazionale e Genetica Clinica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma, Italia;

²Dipartimento di Scienze Cliniche, Applicate e Biotecnologiche, Università degli studi dell'Aquila, L'Aquila, Italia;

³Dipartimento di Scienze Cliniche, Interne, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Policlinico Umberto I, "Sapienza" Università di Roma, Italia

L'osteosarcoma (OS) è un tumore osseo pediatrico altamente maligno con un elevato tasso di recidiva e metastasi. Nonostante i recenti progressi scientifici, nuovi target terapeutici e/o diagnostici sono necessari per il trattamento della patologia, soprattutto considerando il suo potenziale metastatico.

Recentemente, abbiamo caratterizzato il ruolo di ADAR2 (Adenosine Deaminase Agents on RNA type 2) durante la formazione e la progressione tumorale; analisi di espressione genica evidenziano come tra i geni più *down-regolati* nelle cellule di OS *overesprimenti* ADAR2 si riscontra PXDN. PXDN codifica la perossidasi e la sua espressione risulta aumentata in differenti tipi di tumore. L'obiettivo di tale studio è stato quello di valutare il ruolo di PXDN nell'osteosarcoma. Innanzitutto, abbiamo evidenziato come i livelli di PXDN si riducano durante il differenziamento osteoblastico e come sembrano correlare con l'aggressività tumorale; bassi livelli di PXDN sono stati riscontrati nelle cellule di osteosarcoma a bassa aggressività Saos-2 mentre un'elevata espressione è stata rilevata in cellule 143B altamente metastatiche.

Per comprendere il ruolo di PXDN nell'osteosarcoma, le cellule Saos-2 sono state trasfettate con un vettore *overesprimente* PXDN (pPXDN) o con vettore vuoto come controllo (pEmpty). Dati preliminari suggeriscono che l'*overespressione* di PXDN stimola il *rate* proliferativo [*Fold increase vs* cellule trasfettate con vettore vuoto: pEmpty 1.00±0.16; pPXDN 1.20±0.29. *p<0.05] con un incremento delle cellule nella fase G2/M ed una riduzione nella fase G0/G1 del ciclo cellulare [Distribuzione relativa delle popolazioni cellulari (%), G0/G1 pEmpty: 69.3±4.38, pPXDN: 46.43±8.63. **p<0.01; G2/M pEmpty: 20.05±2.84, pPXDN: 37.05±1.92. ***p<0.0001]; le cellule *overesprimenti* PXDN presentano un aumento delle loro capacità migratorie [Chiusura del solco (%), pEmpty: 9.80±5.12, pPXDN: 20.40±3.48. *p<0.05] ed invasive [Assorbimento (*fold increase vs* pEmpty), pEmpty: 1.00±0.01, pPXDN: 1.63±0.36. *p<0.05].

I risultati ottenuti dimostrano come PXDN sia in grado di stimolare la progressione tumorale e come possa rappresentare un nuovo bersaglio terapeutico per l'osteosarcoma.

P09 iPSC-DERIVED MESENCHYMAL STEM CELLS OBTAINED FROM A PATIENT WITH CLEIDOCRANIAL DYSPLASIA SHOW IMPAIRED AUTOPHAGY

Arianna Minoia¹, Alberto Gandini², Cristina Patuzzo³, Giovanni Malerba³, Franco Antoniazzi², Monica Mottes³, Luca Dalle Carbonare¹, Maria Teresa Valenti³

¹Department of Engineering For Innovative Medicine, University of Verona, University of Verona, Italy;

²Department of Surgery, Dentistry, Pediatrics and Gynecology, University of Verona, Italy;

³Department of Neurosciences, Biomedicine and Movement Sciences, University of Verona, Italy

RUNX2 is a transcription factor required for the process of differentiation of stem cells toward the osteoblast lineage. An either de novo or dominantly inherited heterozygous mutation in the RUNX2 gene leads to a deficiency in its protein level, with the resulting onset of the syndrome cleidocranial dysplasia, a rare hereditary skeletal disorder.

In this study we aimed to investigate the effect of RUNX2 mutation on the expression levels of several genes involved in osteogenesis as well as on the autophagic process by analysing Circulating Progenitors Cells and Induced Pluripotent Stem Cells-derived Mesenchymal Stem Cells (iPSCs-MSCs) obtained by using a non-integrating and non-transmissible Sendai viral vector system from blood of CCD patient. CCD patient had heterozygous variant NM_001024630.3: c.505C>T in exon 4 of the gene RUNX2. This variation determines the amino acid change NP_001019801.3: p.(Arg169Trp) at the protein level, which effect is unknown.

TGF- β R1 gene, a negative regulator of RUNX2 was observed to be increased in both CCD cell populations. The RUNX2-positive modulator miR-9 was examined, showing a significant lower expression levels in both CCD cell populations compared to the control. These results exploited the impaired effect of this mutation on osteogenesis.

To investigate the effects of CCD RUNX2 mutation in autophagy, expression of autophagy-related genes (ATG) as well as p62 levels were analysed in iPSCs-derived MSCs. Thus, gene expression of ATGs was lower (0.9 vs 0.7 fold change expression for ATG3; 0.8 vs 0.7 for ATG5; 0.7 vs 0.4 for ATG7) in both CCD cell populations. In addition, we also observed p62/SQSTM1 accumulation in iPSCs-MSCs of CCD patients.

In conclusion, iPSCs-derived differentiated cells can be confirmed to be a valuable CCD disease model. Furthermore, for the first time our study shows in depth the involvement of an impaired autophagic process in the CCD.

P10 CARBOXYLATED AND UNCARBOXYLATED OSTEOCALCIN MODULATE THE PHENOTYPE OF HUMAN ADIPOCYTES BY INDUCING BROWNING: A NEW INSIGHT INTO THE BONE-ADIPOSE TISSUE CROSSTALK

Laura Gerosa¹, Marta Gomasasca¹, Veronica Sansoni¹, Chiara Verdelli¹, Martina Faraldi¹, Sabrina Corbetta^{2,3}, Giuseppe Banfi^{4,1}, Giovanni Lombardi^{1,5}

¹IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Laboratory of Experimental Biochemistry and Molecular Biology, Milano, Italy;

²UOS Bone Metabolism and Diabetes, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italy;

³Department of Biomedical, Surgical and Dental Sciences, University of Milan, Italy;

⁴Vita-Salute San Raffaele University, Milano, Italy; ⁵Department of Athletics, Strength and Conditioning, Poznań University of Physical Education, Poznań, Poland

Introduction. Osteocalcin (OC) is one of the most studied bone-derived secretory factors involved in inter-organs crosstalk, but the specific roles of carboxylated (GlaOC) and uncarboxylated (GluOC) forms are not yet well define. OC appears to play a role on adipose tissue. In humans, OC levels inversely correlate with body mass index (BMI), lipids and leptin concentrations. In *in vitro* murine adipose cells, OC activates pathways typical of brown adipocytes. We aimed to investigate the involvement of the two OC forms in the white-to brown metabolic shift (browning) in a *in vitro* human adipocytes.

Methods. Isolation of primary human mesenchymal stem cells (MSCs) form adipose tissue of patient subjected to hip arthroplasty. Differentiation for 14 days of MSCs into adipocytes by using differentiating factors combined with GluOC and GlaOC (0ng/mL, 1ng/mL, 5ng/mL, 40ng/mL).

Results. Oil Red-O staining and confocal microscopy analysis showed that MSCs efficiently differentiated into

adipocytes and osteoblasts and that OC did not affect their adipogenic differentiation potential. qPCR and immunofluorescence experiments revealed that GluOC, at high concentration (40ng/mL), stimulated Ucp1 mRNA and protein expression. Further qPCR experiments showed that GluOC (1ng/mL, 5ng/mL) and GlaOC (5ng/mL) induced the Ucp1/Fabp4 ratio, independently from PGC1 α , and downregulated the LPL/Fabp4 ratio, suggesting the inhibition of white adipose tissue (WAT) differentiation to promote browning. GlaOC 5ng/mL up-regulated the Cited1/Fabp4 mRNA ratio, indicating the induction of an intermediate beige phenotype.

Conclusions. GluOC and GlaOC may modulate adipocyte functions by stimulating browning throughout the induction of Ucp1 and Cited1 expression in a PGC1 α -independent pathway without altering the MSCs differentiation potential. This study highlights new aspects of the bone-adipose tissue crosstalk and of the bone roles in metabolic homeostasis.

P11 CIRCULATING MIRNAS ASSOCIATED WITH PHYSICAL PERFORMANCE IN ELDERLY SUBJECTS

Martina Faraldi¹, Mauro Provinciali², Mirko Di Rosa², Raffaella Moresi², Marta Gomasca¹, Laura Gerosa¹, Fabrizia Lattanzio², Giuseppe Banfi^{3,1}, Giovanni Lombardi^{1,4}

¹Laboratory of Experimental Biochemistry & Molecular Biology, IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano, Italy;

²Italian National Research Center on Aging (IRCCS - INRCA), Ancona, Italy;

³Vita-Salute San Raffaele University, Milano, Italy;

⁴Department of Athletics, Strength and Conditioning, Poznań University of Physical Education, Poznań, Poland

A main feature of the aging phenotype is the impairment of muscle skeletal apparatus that leads to diminished mobility and physical function.

Aim of this study was to investigate whether circulating miRNAs, highly sensitive non-invasive biomarkers, may reflect the physical attitude in elderly. At this purpose, two groups of elderly, whose blood samples were selected among the subjects enrolled in the Report-Age Biobank, have been compared: the active group, including subjects able to walk 1 km and to perform physical activity for 1-to-2 h 3 days before the admission, and the non-active group, including patients able to walk less than 50 m and who performed <1 h physical activity 3 days before the admission. Circulating levels of 754 miRNAs were evaluated in the serum of 23 active patients (83±4.3 years old) and 23 non-active patients (85±6.0 years old) by using the OpenArray® platform. miRNAs with a ±5 fold (p-value < 0.05) have been considered. Target prediction on MirWalk 3.0, Gene-Ontology on Panther and pathway enrichment

analysis on Reactome were performed to dissect the potential biological role of the identified miRNAs and to define relationships with skeletal muscle and bone functions.

Among the 754 analyzed miRNAs, 92 and 88 miRNAs were detected in the active and the non-active group, respectively; 661 miRNAs were undetectable in both groups. Seven miRNAs were found differentially expressed in the active compared to the non-active patients: 6 up-regulated (hsa-let7g-5p, hsa-miR-151-3p, hsa-miR-193a-5p, hsa-miR-27a-3p, hsa-miR-361-5p, hsa-miR-574-3p) and 1 down-regulated (hsa-miR-let7d-5p). The predicted target for the identified miRNAs have been found involved in pathways associated with skeletal muscle and bone during aging.

This study provided evidence for the association of specific circulating miRNAs with the physical attitude in the elderly and their potential involvement in the molecular mechanism that reflect the age-associated decline in skeletal muscle and bone.

P12 EFFECTS OF UNDERCARBOXYLATED OSTEOCALCIN IN HUMAN SKELETAL MUSCLE CELLS

Veronica Sansoni¹, Laura Gerosa¹, Chiara Verdelli¹, Sabrina Corbetta^{3,2}, Giovanni Lombardi^{1,4}

¹IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Lab. Experimental Biochemistry and Molecular Biology, Milan, Italy;

²UOS Bone Metabolism and Diabetes, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy;

³Department of Biomedical, Surgical and Dental Sciences, University of Milan, Italy;

⁴Department of Athletics Strength and Conditioning, Poznań University of Physical Education, Poznań, Poland

Background. Osteocalcin (OC) is the main non-collagenous protein in bone, with skeletal and extra-skeletal functions (bone mineralization, metabolic hormone). Recent findings reported that the undercarboxylated form of osteocalcin (ucOC) acts on skeletal muscles, protecting against muscle wasting and insulin resistance. However, these results were demonstrated only in rodents. Aim of this study is to evaluate the effects of ucOC during human muscle differentiation *in vitro*.

Methods. primary human skeletal muscle cells (hSkMC) were assessed for muscle differentiation in myotubes at 8, 10, 12 and 14 days. hSkMC were treated with ucOC during differentiation (12 days) at different concentration (1, 10, 50 ng/mL). Gene expression (MYOG, MYOD1, MYF6, CKM, MYH2, IL6, GPRC6A) and protein (MHC) were evaluated by qPCR and western blotting, respectively.

Results. hSkMC differentiate efficiently in myotubes in 12 days. Compared to undifferentiated cells, after 12 days, all muscle markers were significantly up-regulated. In addition, differentiation enhance GPRC6A expression and reduce IL-6 expression significantly. ucOC treatments during differentiation have no effect on gene expression; however, a slight reduction in GPRC6A expression is observed with ucOC 1 ng/mL, compared to the untreated (nt) control. At the protein level, treatment with ucOC 1ng/mL induces MHC (myosin heavy chain) expression, compared to control.

Conclusion. The effect of ucOC treatment on human skeletal muscle cells seem to have slight positive effects on myotubes differentiation, increasing MHC expression at protein level. However, the endocrine role of ucOC on human muscle is still unknown and further studies are needed.

P13 ANALISI DEL RUOLO DI SWAP-70 NELLA PROGRESSIONE DELL'OSTEOSARCOMA

Laura Di Giuseppe¹, Jacopo Di Gregorio², Sara Terreri³, Giulia Battafarano³, Jessica Pepe¹, Salvatore Minisola¹, Andrea Del Fattore³, Michela Rossi³

¹Dipartimento di Scienze Cliniche, Interne, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Policlinico Umberto I, "Sapienza" Università di Roma, Italia;

²Dipartimento di Biotecnologie e Scienze Cliniche Applicate, Università dell'Aquila, Italia;

³Unità di Fisiopatologia del Tessuto Osseo, Area di Ricerca Pediatria traslazionale e Genetica Clinica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCSS, Roma, Italia

L'osteosarcoma è un tumore dell'apparato scheletrico altamente maligno. Nonostante la combinazione di trattamenti chemioterapici e chirurgici abbia consentito di migliorare notevolmente le percentuali di sopravvivenza dei pazienti, l'identificazione di nuovi bersagli terapeutici rimane essenziale per i soggetti che sviluppano chemioresistenza, recidive e metastasi.

Tale studio mira ad analizzare il ruolo di SWAP-70 (*Switching B Cell Complex Subunit SWAP-70*) nella progressione dell'osteosarcoma. SWAP-70 è importante per il riarrangiamento dei filamenti di actina, fagocitosi e migrazione.

Per comprendere il ruolo di SWAP-70 nella progressione tumorale, abbiamo innanzitutto valutato la sua espressione in cellule staminali mesenchimali (MSC), osteoblasti e nella linea cellulare di osteosarcoma Saos-2. Le analisi Real Time RT-PCR e western blotting hanno evidenziato come l'espressione aumenti durante il differenziamento da MSC ad osteoblasti maturi, e sia assente nelle Saos-2. Al fine di approfondire il suo ruolo nell'osteosarcoma, abbiamo trasfettato le cellule Saos-2 con un vettore *over*-esprimente SWAP-70 (pSWAP-70) fuso con GFP, o con un plasmide vuoto (E) come controllo.

L'overespressione di SWAP-70 nelle cellule di osteosarcoma ne riduce la proliferazione [*Rate* proliferativo (Unità arbitraria); E: 1.000 ± 0.007 , pSWAP-70: 0.815 ± 0.119 . ** $p < 0.01$], e la capacità di migrazione [Chiusura solco (%); E: 100.00 ± 1.00 , pSWAP-70: 52.11 ± 20.76 . * $p < 0.05$] e invasione [Assorbanza (%); E: 100.00 ± 1.00 , pSWAP-70: 62.54 ± 11.26 . ** $p < 0.01$], senza indurre alterazioni della loro sensibilità a stimoli apoptotici. Inoltre, nelle cellule pSWAP70-Saos-2 si osserva un aumento di ALP [Intensità ALP (Unità arbitraria); E: 1.000 ± 0.008 , pSWAP-70: 1.386 ± 0.157 . ** $p < 0.01$], dell'espressione di *RUNX2*, *SP7*, *ALP*, *DMP1* e *MEPE* e della capacità di formare noduli mineralizzati [*Alizarin red staining* (Unità arbitraria); E: 1.000 ± 0.008 , pSWAP-70: 2.186 ± 0.916 . * $p < 0.05$. *Von Kossa staining* (Unità arbitraria); E: 1.000 ± 0.010 , pSWAP-70: 3.143 ± 1.052 . * $p < 0.05$].

I nostri risultati dimostrano come l'overespressione di SWAP-70 nelle Saos-2 riduca le loro proprietà tumorali e induca il differenziamento osteoblastico, suggerendo che SWAP-70 potrebbe agire come onco-soppressore e rappresentare un nuovo bersaglio terapeutico per questo raro tumore pediatrico.

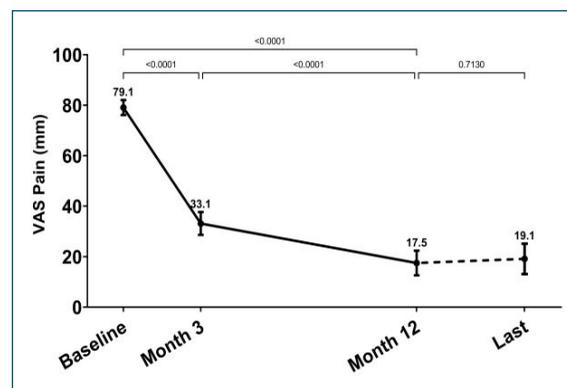
P14 LONG-TERM EFFECTIVENESS AND PREDICTORS OF NERIDRONATE TREATMENT IN TYPE I COMPLEX REGIONAL PAIN SYNDROME (CRPS)

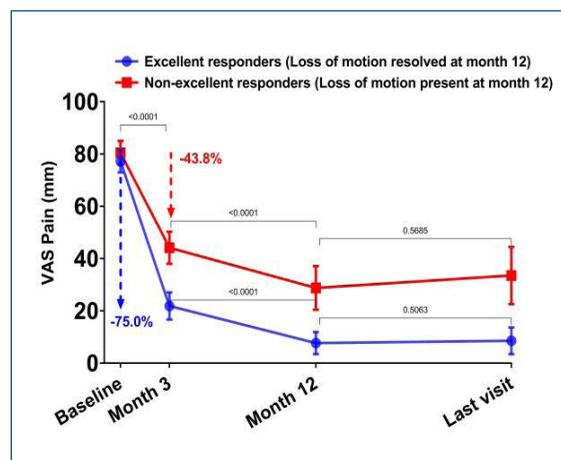
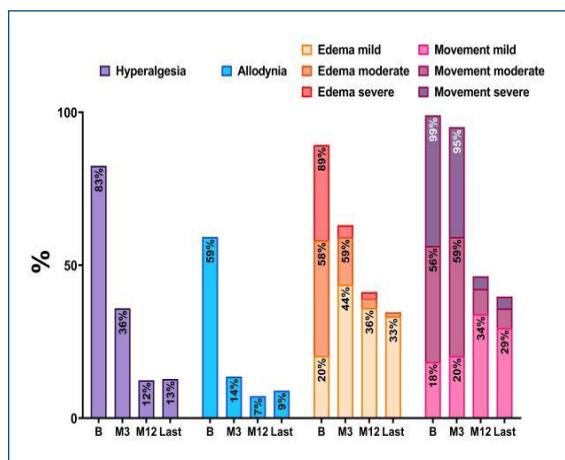
Giovanni Adami, Angelo Fassio, Vania Braga, Camilla Benini, Davide Gatti, Maurizio Rossini
Università degli Studi di Verona, Italia

Introduction. Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) is a painful disease that leads to chronic pain and disability. Bisphosphonates are largely used in real-life for the treatment of CRPS, but data on long-term effectiveness and its predictors are lacking.

Methods. We conducted a longitudinal observational study on patients with type I CRPS treated with IV neridronate (100 mg on 4 occasions). Clinical and demographic characteristics were collected at baseline, after 3 months (M3) and after 12 months (M12). Multivariable logistic regression was employed to determine the factors associated with long-term response to treatment. We determined "responders" and "early responders" to be those who achieved a $\geq 50\%$ VAS score reduction between (baseline/pretreatment) and M12 (responders) and M3 (early responders). We defined "excellent responders" based on full recovery from loss of motion at M12 AND VAS pain at M12 less than 20 mm.

Results. 103 patients with type I CRPS treated with IV neridronate were included in the study. Mean VAS pain at baseline was 79.1 mm and decreased significantly





at M3 (-45.9 mm, 95% CI 40.1 to 51.8) and M12 (-61.6 mm, 95% CI 55.3 to 67.9). Hyperalgesia and allodynia resolved in 84.3% and 88.1% of patients at M12. Loss of motion resolved in 53.5% of patients. The predictors of excellent response were gender (male better), predisposing event to CRPS (no event being better than any predisposing event), site of CRPS (lower limb being better), and early response at M3 on VAS pain (2.5

times the chance of being excellent responder every 10 mm decrease).

Conclusions. In this real-life study, neridronate was associated with rapid and progressive improvement of symptoms of CRPS which was maintained up to 3 years of follow-up. The predictors of excellent response were early response, lower limb localization, absence of predisposing events and male gender.

P15 CLINICAL AND MOLECULAR DESCRIPTION OF AN ITALIAN MULTI CENTER SURVEY OF PATIENTS AFFECTED BY PARATHYROID CARCINOMA

Vito Guarneri¹¹, Flavia Pugliese¹³, Maria Rosaria Ambrosio¹, Anna Ansaloni², Emanuela Arvat³, Marco Barale³, Salvatore Cannavò⁴, Cristina Eller-Vainicher⁷, Agostino Gaudio⁹, Laura Gianotti¹⁰, Bruno Madeo², Salvatore Minisola¹², Serena Palmieri^{7,8}, Chiara Parazzoli⁵, Alessandro Piovesan³, Massimo Procopio¹⁴, Rosaria Maddalena Ruggeri⁴, Antonio S. Salcuni¹⁵, Iacopo Chiodini^{6,5}, Alfredo Scillitani¹³

¹Department of Medical Sciences, Section of Endocrinology and Internal Medicine, University of Ferrara, Italy;

²Unit of Endocrinology, Department of Medical Specialties, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, Ospedale Civile di Baggiovara, Modena, Italy;

³Oncological Endocrinology Unit, Department of Medical Sciences, Città Della Salute e Della Scienza Hospital, University of Turin, Italy;

⁴Unit of Endocrinology, Department of Human Pathology, DETEV "G. Barresi", University of Messina, Italy;

⁵Unit of Endocrinology, Ospedale Niguarda Cà Granda, Milan, Italy;

⁶University of Milan, Italy;

⁷Unit of Endocrinology, Fondazione IRCCS Cà Granda - Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy;

⁸Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, Italy;

⁹Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Catania, Italy;

¹⁰Diabetology and Endocrinology ASL CN1, Cuneo, Italy;

¹¹Division of Medical Genetics, Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italy;

¹²"Sapienza" University of Rome, Rome, Italy;

¹³Unit of Endocrinology, Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italy;

¹⁴Division of Endocrinology, Diabetology and Metabolic Diseases, Department of Medical Sciences, Città Della Salute e Della Scienza Hospital, University of Turin, Italy;

¹⁵Endocrinology and Metabolism Unit, University-Hospital S. Maria della Misericordia, Udine, Italy

Parathyroid carcinoma (PC) is a rare tumor, accounting for less than the 0.5% of all the primary hyperparathyroidism cases. Surgery is the only available therapeutic approach, since chemo or radiotherapy resulted ineffective for the cure of this aggressive disease. On

Italian cohorts of PC patients, few data have been collected about long-term clinical behavior.

Here we present our multicenter survey of 79 cases with histological diagnosis of PC, recruited in the last 45 years and involving 9 different tertiary Italian cares

(SGR, Catania, Cuneo, Ferrara, Pisa, Messina, Milan, Modena and Turin). Sex ratio was F/M=2.19, average Ca_{corr} and PTH values were 13.91 ± 2.27 mg/dL and 708.6 ± 541.43 pg/mL (normal ranges $Ca_{corr}=8.4 - 10.5$ mg/dL, PTH=15-65 pg/mL), respectively. Data mining reported average age at the first surgery of 49.86 ± 18.05 ys, metastasis manifested in 13 patients, re-occurrences (local or distant) in 19. Where available, molecular analysis allowed to determine a genetic origin in 22 subjects (18 CDC73, 2 MEN1 and 2 GCM2 mutations), so that, at least 17 cases were classified as familial and 16 as sporadic. Forty-nine patients (62%) are alive and

in good health conditions in some cases up to 39 years from the first surgery, while 13 (16.4%) were deceased and 17 (21.6%) were lost at follow up. These values were independent from the presence of a genetic mutation. Our survey reports a total mortality rate in PC affected patients of 16.4%, with a relapse of disease (metastasis and/or re-occurrences) of 24%. These values seem to be independent from the presence of genetic mutation. Molecular analysis is mandatory, since it may drive towards the better surgical approach and help in the identification of at risk subjects to address to a strict clinical follow up.

P16 TWENTY-FOUR HOUR HOLTER ECG RECORDINGS IN NORMOCALCEMIC PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM DIFFER FROM HYPERCALCEMIC HYPERPARATHYROIDISM

Rachele Santori, Arianna Magna, Chiara Sonato, Alessandro Sgreccia, Luciano Colangelo, Cristiana Cipriani, Marco Occhiuto, Mirella Cilli, Salvatore Minisola, Jessica Pepe
Department of Clinical Sciences, Anesthesiology and Cardiovascular Disease, "Sapienza", Roma, Italy

Purpose. To investigate the occurrence of arrhythmias in patients with NC-PHPT compared to hypercalcemic PHPT and control subjects evaluated with 24-hour Holter ECG.

Methods. Thirteen NC-PHPT postmenopausal women were enrolled and matched with thirteen sex and age-matched hypercalcemic PHPT patients and 13 controls. Every subject underwent basal ECG, 24-hour Holter ECG and mineral metabolism biochemical evaluation.

Results. We found no difference in anthropometric measurements among the three groups. PHPT had higher mean serum calcium levels compared to NC-PHPT and to controls (10.9 ± 0.5 vs 9.57 ± 0.53 mg/dl, and vs 9.39 ± 0.45 mg/dl, respectively, both $p < 0.0001$). There was no difference in mean serum calcium levels between NC-PHPT and controls. Both NC-PHPT and PHPT had higher mean PTH levels compared with controls (97.8 ± 55.4 vs 42.5 ± 6.92 ng/L, $p = 0.001$; 84.06 ± 17.91 vs 42.5 ± 6.92 ng/L, $p < 0.0001$). Mean PTH-levels did not differ between NC-PHPT and PHPT.

There were no differences in ECG parameters between

NC-PHPT and PHPT patients compared to controls, except for QTc. PHPT patients had normal QTc values, but significantly shorter compared with controls (400.6 ± 14.9 vs 413.61 ± 16.55 ms, ($p = 0.04$) and compared to NC-PHPT patients 412.69 ± 14.50 ms ($p = 0.04$). A higher prevalence of both supraventricular (SVBPs) and ventricular premature beats (VPBs) during 24-hour Holter ECG monitoring in PHPT was observed compared to both controls and NC-PHPT patients. However, no difference was observed between NC-PHPT patients and controls. In particular, 100% of PHPT had SVPBs, compared to 46% of NC-PHPT ($p = 0.005$), and to 53% of controls ($p = 0.01$). 69.2% of PHPT patients experienced VPBs during 24-hour Holter ECG recording vs 15% of NC-PHPT patients ($p = 0.01$) and 23% of controls ($p = 0.04$).

Conclusions. NC-PHPT patients displayed no increased prevalence of SVPBs and VPBs compared to controls, while PHPT patients had an increased prevalence of both SVPBs and VPBs compared to controls and NCPHPT.

P17 DANNO MICROVASCOLARE E FRAGILITÀ OSSEA IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

Caterina Mondillo, Antonella Al Refaie, Irene Carlino, Serena Pierguidi, Stefania Bisogno, Carla Caffarelli, Stefano Gonnelli

UOC Medicina Interna e della Complessità, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena, Italia

Numerosi studi hanno dimostrato una riduzione della densità minerale ossea (BMD) e una maggiore incidenza di fratture da fragilità nei soggetti affetti da sclerosi sistemica. Scopo del lavoro è stato quello di valutare la correlazione tra i parametri della BMD, la presenza di fratture da fragilità ed i livelli di Vitamina D con i diversi pattern di videocapillaroscopia ungueale (NVC). A 76 pazienti (età 63.6 ± 13.7 anni) è stato chiesto di sottoporsi ad una Densitometria Ossea a livello lombare e femorale. In tutti abbiamo valutato la calcemia, la fosforemia, la creatinina, il paratormone, la 25-idrossi-vitamina D e la presenza di fratture. Inoltre è stata effettuata NVC al fine di rilevare 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 dif-

fusa 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 di NVC, si è osservato come il "late patterns" presentino 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.

I nostri dati evidenziano come l'interessamento scheletrico rappresenti una complicanza frequente nei pazienti affetti da sclerodermia. La maggior compromissione clinica sembra essere il determinante principale della compromissione ossea.

P18 CHANGES OF INTACT AND C-TERMINAL FGF23 LEVELS IN PATIENTS WITH PRIMARY HEMOCHROMATOSIS FOLLOWING IRON DEPLETIVE TREATMENT: A PILOT STUDY

Luciano Colangelo¹, Sergio Terracina², Chiara Sonato¹, Viviana De Martino¹, Giancarlo Ferrazza², Enrico Panzini², Luciano Nieddu³, Cristiana Cipriani¹, Stefania Trasarti⁴, Jessica Pepe¹, Salvatore Minisola¹

¹*Department of Clinical, Internal, Anesthesiologic and Cardiovascular Sciences, "Sapienza" University of Rome, Italy;*

²*Department of Immunohaematology and Transfusion Medicine, Sapienza University of Rome, Policlinico Umberto I, Rome, Italy;*

³*Faculty of Economics, UNINT University, Rome, Italy;*

⁴*Department of Translational and Precision Medicine, "Sapienza" University of Rome, Italy*

Background. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) has a crucial role in phosphate homeostasis. However, other factors play a role in the regulation of this hormone (e.g. anemia, inflammation and iron status), even though the underlying mechanisms are not completely understood.

Aim. To determine the behavior of FGF23 levels in a clinical condition of iron overload, i.e., hereditary hemochromatosis, following iron depletive treatment.

Methods. We enrolled 26 consecutive patients with genetically confirmed hereditary hemochromatosis (HE), without organ damage (mean years \pm SD: 43.80 ± 10.40) on maintenance therapy with phlebotomy every five months. They were evaluated at baseline and seven days after iron depletive treatment. Nineteen blood donors (mean age: 42.40 ± 12.80) were also recruited as a control group (C). FGF23 was evaluated by both intact (DiaSorin, Stillwater, MN, USA) and C-terminal (Biomedica GmbH kit) assays.

Results. We found no differences in mean values of intact FGF23 levels between the two groups neither at baseline (HE0: iFGF23 54.3 ± 14.4 pg/mL vs C0: iFGF23 52.8 ± 17.6 pg/mL) nor 7 days after phlebotomy (HE7: iFGF23 54.7 ± 15.5 pg/mL vs C7: iFGF23 53.2 ± 15.9 pg/mL). Mean basal C-terminal values were 7.4 ± 3.0 pg/mL in HE vs 9.5 ± 6.7 pg/mL in C. After 7 days, mean values were: HE 9.0 ± 6.7 pg/mL NS vs basal values; C: 13.8 ± 8.4 pg/mL, ($p < 0.014$ vs basal values). The ratio of Intact/C-terminal FGF23 was significantly reduced at 7 days in C (8.2 ± 5.8 vs 5.3 ± 3.7 , $p < 0.017$) but unchanged in HE (8.7 ± 5.3 vs 8.7 ± 4.8) There were no changes in mean values of serum phosphate at 7 days in respect to basal values.

Conclusion. Our data suggest that in normal subjects preservation of phosphate homeostasis is maintained by increased cleavage of intact FGF23. Other mechanisms seem to be responsible in patients with primary HE on long-term iron depletive treatment.

P19 GENETIC ASPECTS UNDERLYING THE NORMOCALCEMIC AND HYPERCALCEMIC PHENOTYPES OF PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM

Luciano Colangelo¹, Arianna Viviani², Bianca Maria Ciminelli², Andrea Novelletto², Chiara Sonato¹, Marco Occhiuto¹, Cristiana Cipriani¹, Daniele Diacinti³, Viviana De Martino¹, Walter Gianni¹, Jessica Pepe¹, Salvatore Minisola¹, Patrizia Malaspina²

¹Department of Clinical, Internal, Anesthesiologic and Cardiovascular Sciences, "Sapienza" University of Rome, Italy;

²Department of Biology, University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy;

³Department of Radiological Sciences, Oncology and Pathology, "Sapienza" University of Rome, Italy

Purpose. Hypercalcemic primary hyperparathyroidism (PHPT) is a common endocrine disorder that has been very well characterized. In contrast, many aspects of normocalcemic primary hyperparathyroidism (NPHPT) such as natural history, organ damage, and management are still debated. In addition, both the pathophysiology and molecular basis of NPHPT are unclear. We investigated whether PHPT and NPHPT patient cohorts share the same pattern of genetic variation in genes known to be involved in calcium and/or bone metabolism.

Research design and methods. Genotyping for 9 single nucleotide polymorphisms (SNPs) was performed by Real-Time PCR (TaqMan assays) on 27 NPHPT and 31 PHPT patients evaluated in a tertiary referral

Center. The data of both groups were compared with 54 in house-controls and 503 subjects from the 1,000 Genomes Project. All groups were compared for allele/haplotype frequencies, on a single locus, two loci, and multi-locus basis.

Results. The NPHPT group differed significantly at SNPs in Osteoprotegerin (OPG) and Estrogen receptor 1 (ESR1). Also, the NPHPT cohort was peculiar for pairwise associations of genotypes and for the overrepresentation of unusual multilocus genotypes.

Conclusions. Our NPHPT patient set harboured a definitely larger quota of genetic diversity than the other samples. Specific genotypes may help in defining subgroups of NPHPT patients that deserve ad hoc clinical and follow-up studies.

P20 PREVALENZA DELL'IPERCORTISOLISMO OCCULTO NELL'OSTEOPOROSI: RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO (STUDIO OSTCOR)

Elisa Cairoli¹, Giorgia Grassi², Carmen Aresta¹, Alberto Ghielmetti^{3,2}, Federica Verbena Bragaglia³, Cristina Eller-Vainicher², Iacopo Chiodini^{4,3}

¹UOSD Malattie del Metabolismo Osseo e Diabetologia, Dipartimento di Medicina Endocrino-Metabolica, Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Milano, Italia;

²UO Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia;

³Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano, Italia;

⁴UO Endocrinologia, ASST Ospedale Niguarda, Milano, Italia

Introduzione. L'ipercortisolismo occulto (HidHyCo), seppur clinicamente silente, è associato ad un aumentato rischio di frattura. Scopo dello studio è valutare la prevalenza di HidHyCo in pazienti con osteoporosi e le caratteristiche cliniche più frequentemente associate alla presenza di tale condizione.

Metodi. Sono stati valutati per l'arruolamento 654 pazienti afferiti consecutivamente agli ambulatori dedicati all'osteoporosi. Secondo i criteri di inclusione ed esclusione del protocollo, sono stati finora reclutati 177 pazienti (171 donne, 63.6±6.6 anni), dei quali sono stati raccolti i dati clinici, biochimici, densitometrici e radiologici. Tutti i pazienti reclutati sono stati sottoposti a test di soppressione con desametasone 1 mg (1 mg-DST). Nei soggetti con 1 mg-DST ≥ 1.8 µg/dL è stato eseguito il test di soppressione con desametasone a basse dosi (LDDST). I pazienti con LDDST ≥ 1.8 µg/dL sono stati considerati affetti da HidHyCo.

Risultati. Dopo 1 mg-DST 15 pazienti hanno presentato livelli di cortisolo ≥ 1.8 µg/dL. Dopo LDDST, 5 pa-

zienti sono risultati affetti da HidHyCo (2.8%). I soggetti HidHyCo tendevano ad avere una prevalenza aumentata di fratture cliniche maggiori e un T-score vertebrale peggiore rispetto ai non HidHyCo (rispettivamente 60% vs 23%, p=0.088 e -3.5±0.9 vs -2.9±0.8, p=0.088). Una percentuale significativamente superiore di pazienti HidHyCo era in trattamento osteo-attivo al momento della valutazione (80% vs 27%, p=0.023). L'HidHyCo è risultato associato alla compresenza di una frattura maggiore da fragilità prevalente e di ipertensione arteriosa, indipendentemente da fattori confondenti (OR 17.5, IC 95% 1.4-223.1, p=0.028).

Conclusioni. I risultati preliminari di questo studio confermano che una percentuale non trascurabile di soggetti con osteoporosi apparentemente primitiva è affetta da HidHyCo, condizione che resterebbe misconosciuta se il paziente non venisse sottoposto a screening. I soggetti ipertesi con una pregressa frattura maggiore osteoporotica sono meritevoli di essere sottoposti a test per la ricerca dell'HidHyCo.

P21 PREVALENZA DI FRATTURE CLINICHE IN UNA COORTE DI PAZIENTI DIABETICI

Antonio Stefano Salcuni¹, Alessandro Brunetti², Maria Carpentieri¹, Veronica Tonelli¹, Silvia Maria Sciannimanico¹, Silvia Galasso¹, Sandra Agus¹, Barbara Catone¹, Francesca Marchese¹, Fabio Vescini¹

¹SOC di Endocrinologia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine, Italia;

²Unità di Endocrinologia, Diabetologia ed Andrologia. IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Italia

Introduzione. Il diabete mellito (DM) e l'osteoporosi rappresentano patologie croniche associate a grave morbilità e mortalità. Numerosi studi epidemiologici hanno dimostrato che le persone con DM hanno un rischio di frattura più elevato rispetto agli individui sani.

Scopo. Valutare la prevalenza di fratture cliniche in un'ampia coorte di pazienti diabetici afferiti consecutivamente ai nostri ambulatori di Endocrinologia.

Pazienti e Metodi. Sono stati arruolati 1061 pazienti consecutivi, 208 DM tipo 1 (DMT1, gruppo1) e 858 DM tipo 2 (DMT2, gruppo2). Per ogni paziente sono state effettuate misurazioni di altezza e peso, calcolata la differenza tra altezza riferita e quella misurata in corso di visita, raccolte informazioni su pregresse fratture cliniche, stato menopausale e storia di abitudine al fumo.

Risultati. Il gruppo1 differiva rispetto al gruppo2 per quel che riguarda l'età (64 ± 8 vs 70 ± 9 anni, $p<0.001$), il BMI, (26.9 ± 5.0 kg/m² vs 30.8 ± 11.3 kg/m², $p<0.001$),

il genere (F/M, 46%/54% vs 36%/64%, $p=0.013$). Non vi erano differenze per quel che riguarda lo stato menopausale e l'abitudine al fumo. La prevalenza di fratture cliniche nell'intera popolazione è stata del 28% (297/1061). Il 5% presentava fratture vertebrali, il 9% femorali, il 20% al polso, il 9% all'omero, il 73% in altre sedi (tibia, perone, coste, caviglia, pelvi). Non sono emerse differenze in termini di prevalenza o distribuzione delle fratture tra i due gruppi, né associazioni tra fratture cliniche e storia di fumo. La riduzione media di altezza è stata di 3.2 ± 2.7 cm, senza differenza significativa tra i due gruppi dopo correzione per età.

Conclusioni. Lo studio evidenzia un'elevata prevalenza di fratture cliniche (più di 1 paziente su 4) in un'ampia coorte di pazienti diabetici, senza differenze significative tra DMT1 e DMT2. L'osteopatia è una complicanza del diabete spesso ignorata e sottostimata che necessita di accurata valutazione e trattamento.

P22 SERUM PHOSPHATE LEVELS IN PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM ARE RELATED TO CLINICAL AND BIOCHEMICAL FEATURES OF DISEASE SEVERITY

Elisa Dinoi¹, Laura Pierotti¹, Simone Della Valentina¹, Anna Dal Lago¹, Chiara Sardella², Claudio Marcocci¹, Filomena Cetani²

¹Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Italy;

²Endocrine Unit 2, University Hospital of Pisa, Italy

We retrospectively evaluated 300 consecutive patients, 241 females and 59 males, affected by sporadic primary hyperparathyroidism (PHPT) referred to our outpatient clinic from 2019 to 2023. Sixty-two (21%) patients were classified as symptomatic and 238 (79%) as asymptomatic according to the Guidelines from the Fifth International Workshop. Hypophosphatemia (HypoP), defined as phosphate (P) levels <2.5 mg/dL, was found in 136/300 (45%) patients and it was mild ($2-2.5$ mg/dL), moderate ($1-1.9$ mg/dL) and severe (<1 mg/dL) in 89 (65%), 47 (35%) and 0 cases, respectively. P levels were significantly lower in males (2.11 ± 0.42 vs. 2.54 ± 0.45), in patients with symptomatic PHPT (2.37 ± 0.53 vs. 2.55 ± 0.44) and in those with nephrolithiasis (2.34 ± 0.47 vs. 2.59 ± 0.44), but not in patients with osteoporosis at any site (lumbar, femoral sites and 1/3 distal radius). Patients were further divided into two groups based on the presence or absence of hypoP. HypoP patients were

significantly more frequently males, symptomatic and stone formers, but not osteoporotic. Moreover, patients with hypoP had a more severe biochemical phenotype, namely significantly higher PTH (112 vs. 78 ng/L), ionized calcium (1.52 vs. 1.44 mmol/L), total serum calcium (11.2 vs. 10.8 mg/dL) and 24-h urine calcium excretion (356 vs. 289 mg) and significantly lower 25(OH) vitamin D levels (26 vs. 31 mcg/L). No significant correlation was found between P levels and bone turnover markers (alkaline phosphatase, osteocalcin and S-CTX) or T-score values at any site. All patients with moderate hypoP met at least one surgical criterion. In conclusion, hypoP is associated with a higher risk of nephrolithiasis but not osteoporosis in PHPT. The question of whether moderate hypoP could be considered a new criterion for parathyroidectomy especially in patients in which it is difficult to evaluate all systemic complications remains to be established.

P23 OSTEOGENESI IMPERFETTA: STUDIO OSSERVAZIONALE SULLA QUALITÀ DEL TESSUTO OSSEO MEDIANTE VALUTAZIONE DEL "BONE STRAIN INDEX"

Gemma Marcucci¹, Francesca Miglietta¹, Carla Signorini¹, Maria Luisa Brandi^{3,2}, Laura Masi⁴

¹Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, Italia;

²Fondazione FIRMO Onlus, Fondazione Italiana per la Ricerca sulle Malattie Ossee, Firenze, Italia;

³Donatello Bone Clinic, Ospedale Villa Donatello, Sesto Fiorentino, Firenze, Italia;

⁴SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo, Ospedale Universitario di Firenze, CTO-Careggi, Firenze, Italia

Introduzione. L'osteogenesi imperfetta (OI) include un gruppo eterogeneo di malattie genetiche rare del tessuto connettivo, caratterizzata da fragilità scheletrica. 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 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 Hologic Discovery A. 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 ± 20.4 anni al momento dell'esecuzione della MOC DEXA con dia-

gnosi clinica e genetica di OI. Il BSI lombare (L1-L4) è risultato ≥ 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 ≤ 1.68 (normale) nel 13% (n:6/46). Il BSI collo femore è risultato ≥ 2.4 nel 16.6% dei pazienti (n:6/36), >1.68 - <2.4 nel 50% (n:18/36), e ≤ 1.68 nel 33.3% (n:12/36). BSI L1-L4 correla negativamente con BMD L1-L4 ($r:-0.63$, $p<0.001$), z-score ($r:-0.52$, $p:0.003$), e t-score ($r:-0.91$, $p<0.0001$). BSI femore totale 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 correla negativamente in modo significativo ai parametri BMD, t- e/o z-score. 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.

P24 LA VERTEBROPLASTICA TRA TERAPIA E DIAGNOSTICA: LE FRATTURE VERTEBRALI PROVE DI INTERDISCIPLINARIETA

Francesco Saverio Alfano¹, Enrica Nigro¹, Andrea Pintore³, Pasquale Citro³, Marilena Montefusco^{1,2}, Gerardina Merola^{1,3}, Stefania Saggiomo³, Danilo De Divitiis^{1,3}, Maurizio Pintore³

¹ASL Salerno P.O. Oliveto Citra, Salerno, Italia;

²ASL Salerno DS 64, Eboli, Italy; ³ASL Salerno P.O. Oliveto Citra, Salerno, Medicina del Dolore, Italia

La vertebroplastica è una procedura efficace per la gestione del dolore da fratture vertebrali. La possibilità di eseguire una biopsia ossea nel corso di vertebroplastica costituisce una straordinaria opzione diagnostica per l'assessment di questi pazienti. L'U.O.S. di Medicina del Dolore del P.O. di Oliveto Citra prende in carico le problematiche collegate al dolore di circa un migliaio di pazienti all'anno con approcci anche di tipo interventistico. Le fratture vertebrali rappresentano un capitolo importante di questa attività, per il pesante impatto sulla qualità della vita e sull'autonomia dei pazienti. Un approccio multidisciplinare con l'Ambulatorio dell'Osteoporosi e l'U.O.S. di Riabilitazione del DS64 è oggetto di questo studio preliminare.

40 pazienti affetti da fratture vertebrali sono stati selezionati per essere sottoposti a vertebroplastica. Di questi circa il 20% erano maschi, l'80% femmine, l'età media 72, 5 anni. Presentavano spesso storia clinica di precedenti fratture vertebrali, in media 1,16 fratture a paziente. Una MOC DXA presentava valori com-

patibili con la diagnosi di osteoporosi - T score L1-L4 medio -2.9, T score collo femore -2.7. Nella norma i valori di calcio, fosforo e fosfatasi alcalina, mentre la Vitamina D presentava livelli medi di insufficienza (18.9 ng/ml).

I pazienti sono stati tutti presi in carico dall'Ambulatorio dell'Osteoporosi per la terapia antifratturativa (40% con Denosumab, 25% con Teriparatide e 25% con Zoledronato) e dall'U.O.S. Riabilitazione e Protesica del DS64 per cicli riabilitativi e fornitura di ortesi. La sintomatologia dolorosa calcolata con VAS score si è ridotta di oltre 5 punti in media a 30 giorni.

Una biopsia vertebrale è stata eseguita durante tutte le procedure, riportando 2 diagnosi rispettivamente di Osteosarcoma e Plasmocitoma (5% dei pazienti).

In conclusione la biopsia ossea associata alla vertebroplastica rappresenta un importante strumento capace di ridurre tempi e costi nell'iter diagnostico dei pazienti fratturati. L'interdisciplinarietà sembra ormai una strada obbligata.

P25 TERAPIA CON ACIDO ZOLEDRONICO IN UN CASO DI OSTEOPOROSI GRAVIDICA (PLAO) SEGUITO DA UNA SUCCESSIVA GRAVIDANZA

Francesco Del Forno

Ospedale Maggiore, Bologna, Italia

Introduzione. L'osteoporosi associata alla gravidanza e allattamento (PLAO) è una condizione rara che si manifesta nell'ultimo trimestre di gravidanza/primi tre mesi di allattamento con l'insorgenza di fratture vertebrali, spesso multiple, ma possono verificarsi fratture da fragilità anche in altri distretti (caviglia, polso, coste, bacino). È importante mantenere un sospetto clinico elevato per il riconoscimento precoce della fragilità ossea ed una presa in carico delle pazienti anche nell'eventualità di gravidanze future.

Caso clinico. Donna di 31 anni, con amenorrea primaria ipotalamica, menarca indotto a 18 anni, cicli mestruali regolari dai 26 anni.

A 29 anni Z-score L1-L4 -2.8 (femorale -1.8).

A 31 anni gravidanza con parto naturale a Giugno 2021, seguito da allattamento.

A Settembre 2021 riscontro di 3 fratture costali da fragilità, esegue DEXA con Z-score L1-L4 -3.9, CTx 2.027. Rx-rachide negativa per fratture vertebrali.

Consigliata interruzione allattamento, supplementazione con calcio e vitamina D e terapia con acido zoledronico 5 mg con riduzione del CTx 0.487.

Dopo 4 mesi dall'infusione nuova gravidanza, durante la quale il CTx si è mantenuto stabile.

A Dicembre 2022 parto naturale (parametri biochimici del neonato tutti nella norma), esegue DEXA con Z-score -2.9, TBS > 1.350, CTx 0.449. Per scelta prosegue allattamento con stretto monitoraggio del turnover osseo, dopo 5 mesi CTx 0.993 per cui sospende allattamento ed esegue nuova infusione di acido zoledronico a Maggio 2023 (19 mesi dopo la prima infusione). Non riportate ulteriori fratture durante la seconda gravidanza e l'allattamento.

Conclusioni. La terapia con acido zoledronico è risultata efficace sia per l'incremento della BMD che per il controllo del turnover osseo (CTx) nell'osteoporosi gravidica, con un buon profilo di sicurezza per la mamma e per il feto/neonato.

P26 THE CHALLENGE OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN BROWN TUMORS AND METASTASIS

Anna Dal Lago¹, Elisa Dinoi¹, Alessandro Prete¹, Chiara Sardella², Laura Pierotti¹, Simone Della Valentina¹, Claudio Marcocci¹, Filomena Cetani²

¹Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Italy;

²Endocrine Unit 2, University Hospital of Pisa, Italy

Parathyroid carcinoma (PC), despite being rare cause of primary hyperparathyroidism (PHPT), is mostly associated with overt skeletal manifestations. When osteolytic bone lesions are detected in patients with suspicion of PC, it is challenging to differentiate between metastases and brown tumors.

A 53-years old man was referred to our outpatient clinic for severe symptomatic PHPT (total serum calcium 16,4 mg/dl, PTH: 424 ng/L). Familial history was positive for PHPT in the paternal first cousin. Neck ultrasound and CT scan showed the presence of a 4cm lesion adherent to trachea and esophagus consistent with the right inferior parathyroid. A marked reduction in bone mass at all sites was documented by DXA. At CT scan two lytic lesions were detected at the left scapula and 7th rib suspicious for metastasis showing an increased uptake at total bone scintigraphy and Sestamibi SPECT/CT. Given the clinical and biochemical picture

the suspicion of metastatic PC was raised. CT-guided biopsy of the lesion of the left scapula was consistent with the diagnosis of brown tumor. The patient underwent en-bloc resection of the right inferior parathyroid gland and ipsilateral thyroid lobectomy. The histology confirmed the diagnosis of PC. The genetic testing was negative for mutations of *MEN 1*, *CDK1NB* and *CDC73* genes. The patient performed regular biochemical and instrumental evaluation and he is still in remission 24 months after surgery (PTH 28 ng/L, total serum calcium 9,3 mg/dl). On repeated CT scan and total bone scintigraphy, the bone lesions had stable osteoblastic features and an increased focal uptake, respectively, due to the deposition of new bone. In conclusion, in severe PHPT, it is mandatory to be cautious in the interpretation of bone lesions because their identification cannot be always related to the presence of metastases and evaluate the evolution for their reversibility.

P27 OSTEOPOROSIS ASSOCIATED WITH PREGNANCY AND LACTATION (PLO): CAN REMS HAVE A ROLE IN PREVENTION AND FOLLOW UP? A CASE REPORT

Antonella Al Refaie, Caterina Mondillo, Leonardo Baldassini, Stefano Gonnelli, Carla Caffarelli
UOC Medicina Interna e della Complessità, Dipartimento di Scienze mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena, Italy

Osteoporosis associated with pregnancy and lactation (PLO) is a debilitating rare premenopausal osteoporosis which occurs during the last trimester of pregnancy or breastfeeding. Pathogenesis is complex and yet unclear; during pregnancy and breastfeeding different changes occur at hypothalamic-pituitary-gonadal-bone axis which influence bone mineral density (BMD). There are no guidelines. Case reports help clinicians in diagnosis, management and treatment.

We reported a case report of a young woman with multiple vertebral fractures; to deepen the case, genetic analysis was also carried out to exclude genes mutations involved in bone health. Also secondary causes of osteoporosis were excluded. At this point, we made diagnosis of PLO.

We treated the patient with vitamin D, teriparatide and modified her lifestyle. We follow up patient's bone min-

eral density by using R.E.M.S., a new ultrasound tool for bone status evaluation.

Fractures are not just a problem for elderly people. When fractures occur, the quality of life decreases in young people too. PLO is a rare clinical condition and should be considered in the differential diagnosis of young women presenting with medication-unresponsive low back pain during or after pregnancy.

Early diagnosis, treatment and regular follow-up of these patients are particularly important in preventing further fractures and improving patients' quality of life. The new R.E.M.S. technology could effectively be an important tool in the hands of the clinician, especially because it would be better to avoid ionizing radiation.

The possibility to follow young patients at risk of PLO using this safe tool without ionizing radiation can be a very turning point in the management of PLO.

P28 RADIOFREQUENCY ECHOGRAPHIC MULTI SPECTROMETRY (REMS) PER LA VALUTAZIONE DELLO STATO DI SALUTE OSSEA IN PAZIENTI AFFETTI DA IPOTIROIDISMO

Fabiola Rosa Contaldo¹, Paola Pisani², Fiorella Anna Lombardi², Luisella Cianferotti³, Maurizio Muratore⁴, Cristina Fanciullo⁵, Ilaria Buja⁵, Marco Di Paola², Ernesto Casciaro², Francesco Conversano², Sergio Casciaro²

¹*Dipartimento di Ingegneria dell'Innovazione, Università del Salento, Lecce, Italia;*

²*Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Lecce, Italia;*

³*Unità delle Malattie del Metabolismo Minerale ed Osseo, Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università di Firenze, Italia;*

⁴*Ospedale Vito Fazzi, ASL-LE, Lecce, Italia;*

⁵*Dipartimento R&D, Echolight SPA, Lecce, Italia*

Introduzione. Negli adulti, la salute delle ossa è fortemente influenzata dalla normale funzione tiroidea. Infatti, un importante ruolo fisiologico nello sviluppo e nel mantenimento della struttura e della resistenza ossea viene ricoperto dagli ormoni tiroidei. Una alterazione dei livelli ormonali tiroidei può portare ad osteoporosi e a fratture da fragilità, in seguito ad un ridotto turnover osseo e ad una diminuita attività sia osteoblastica che osteoclastica. Tuttavia, al momento, i dati in letteratura sono scarsi e contraddittori. Lo scopo di questo lavoro è determinare la quantità e qualità dell'osso in pazienti con e senza ipotiroidismo utilizzando la tecnologia REMS (Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry), per valutare l'impatto della patologia sullo stato di salute dell'osso.

Metodi. Un campione di 64 donne caucasiche ipotiroidiche in post-menopausa è stato arruolato nello studio. Le pazienti sono state sottoposte a scansioni del

rachide lombare e comparate con un gruppo di donne sane, dello stesso sesso, etnia, età (63.8±11.2 anni per sani; 64.2±10.8 anni per ipotiroidici) ed indice di massa corporea (BMI) rispettivamente di 24.1±4.6 kg/m² e 24.0±4.7 kg/m². Mediante tecnologia REMS è stata calcolata la densità minerale ossea (BMD) e successivamente eseguito un t-test per valutare la differenza dei valori ottenuti tra i due gruppi.

Risultati. I pazienti con ipotiroidismo hanno mostrato una significativa riduzione del valore medio di BMD (0.803 g/cm²±0.064) a livello del rachide lombare rispetto al gruppo controllo (0.833 g/cm²±0.073) p=0.03.

Conclusione. Lo studio evidenzia la capacità della tecnologia REMS di rilevare, come atteso, una riduzione significativa dei valori di BMD nei pazienti ipotiroidici, la cui gestione e follow-up potrebbero migliorare, grazie alla precisione e accuratezza diagnostica di REMS.

P29 NARRATIVE MEDICINE: L'OSTEOPOROSI CAMBIA LA VITA

Francesco Saverio Alfano¹, Enrica Nigro²

¹ASL Salerno P.O. Oliveto Citra, Salerno, Italia; ²ASL Salerno DS 64, Eboli, Italia

Quando A.C. entrò in Ambulatorio accompagnava la madre, osteoporotica da tempo. Lui, 35 anni, muscoli scolpiti, maglietta aderente, personal trainer nella palestra di sua proprietà. Nulla a che vedere con le pazienti spesso ricurve come giunchi ed affaticate nel passo. Sulla RMN della Colonna Vertebrale - che mostrava 4 crolli porotici- e sulla MOC DXA -che testimoniava una riduzione della BMD del 40% rispetto ai coetanei - c'era il suo nome. Era lui il paziente! La storia era esemplare. L'anno precedente era comparsa una anemia emolitica per cui era stato trattato con boli di cortisone per 3 mesi, seguiti da un anticorpo monoclonale contro i linfociti T -Rituximab- ancora in corso. Un persistente mal di schiena lo aveva spinto ad eseguire gli esami e condotto all'Ambulatorio dell'Osteoporosi. Nella norma i parametri ematici osteo-metabolici (calcio, fosforo, fosfatasi alcalina, Vitamina D, CTX

e Osteocalcina). Purtroppo, l'aspetto fin troppo sano di A.C. e la sua giovane età avevano "velato" che la sua storia clinica presentava già una patologia importante: la Retto-Colite Ulcerosa. Questa malattia costituisce un importante fattore di rischio per contrarre Osteoporosi Secondaria. Averlo trascurato ha impedito ai curanti di proteggere lo scheletro di A.C. e prevenire una complicanza tanto grave. Dopo quasi 2 anni di terapie e supplementazione di Vitamina D A.C. sta molto meglio. La densità ossea è migliorata ed il dolore è scomparso. Ma la sua vita è cambiata. Ha venduto la palestra. Ha seguito un ciclo di riabilitazione. È diventato Operatore Sanitario, passione maturata dopo aver assistito il papà ammalato di S.L.A. per 10 anni. Adesso lavora in ospedale. Per tutti gli A.C. e per i loro curanti: attenzione all'osteoporosi! Malattia subdola e grave.

P30 BONE LOSS IN INFLAMMATORY RHEUMATIC MUSCULOSKELETAL DISEASE PATIENTS TREATED WITH LOW-DOSE GLUCOCORTICOIDS AND PREVENTION BY ANTI-OSTEOPOROSIS MEDICATIONS

Giovanni Adami, Angelo Fassio, Camilla Benini, Davide Gatti, Ombretta Viapiana, Maurizio Rossini
Università degli Studi di Verona, Italy

Background. The negative effects of glucocorticoids (GCs) on the bone depend on dose and treatment duration. However, it is unclear whether a safe dose exists,

especially for patients with inflammatory rheumatic musculoskeletal diseases (iRMDs).

Methods. We conducted a longitudinal cohort study

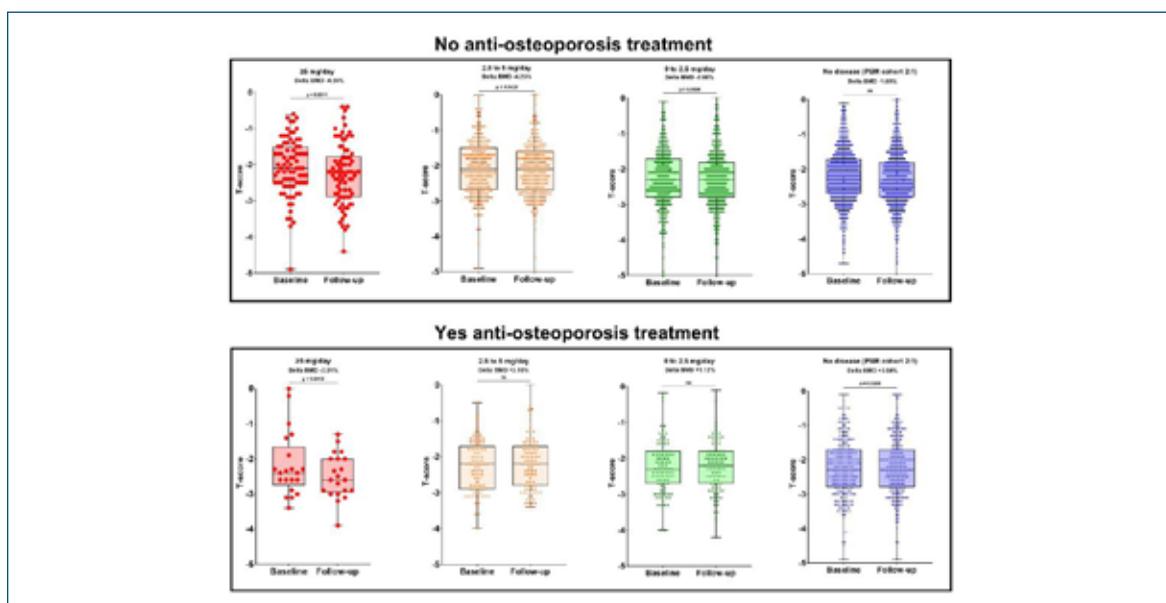


Figure 1

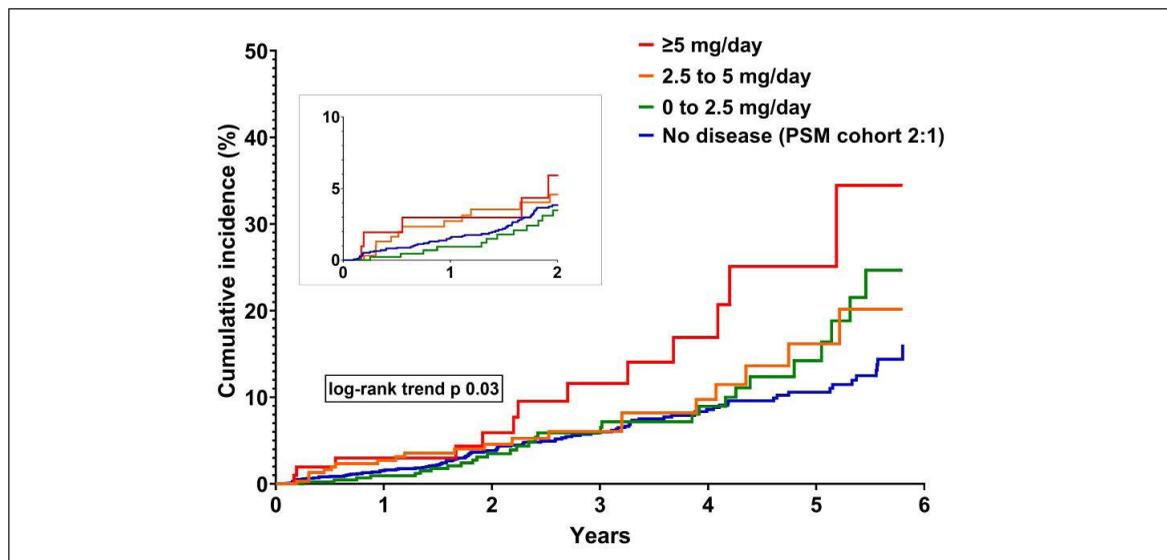


Figure 2

on women with iRMD. Data were extracted from the DeFRA database (2012-2020). DeFRA is a fracture risk assessment tool similar to FRAX. Bone mineral density and fractures were assessed prospectively and compared to a matched cohort (propensity score matching, PSM with age, T-score and the % 10-year fracture risk estimated with DeFRA fracture risk assessment tool).

Results. 884 women with iRMD and 1,766 controls (age, T-score, and 10-year fracture risk matched) were included in the study and followed for up to 6 years. BMD levels decreased significantly in all GCs users not receiving anti-osteoporosis treatment (-4.26% p 0.0011, -4.23% p 0.0422, -2.66% p 0.0006 for ≥ 5 mg/day, 2.5 mg to 5 mg and 0 to 2.5 mg/day of prednisolone, respectively). In patients receiving anti-osteoporosis medica-

tions, BMD levels decreased significantly only in those receiving ≥ 5 mg/day of pred eq (-3.01%, p 0.0012), whereas in patients receiving 2.5 mg to 5 mg and 0 to 2.5 mg/day, concomitantly treated with anti-osteoporotic drugs, BMD did not decrease significantly (+3.10% p NS, +1.12% p NS, respectively) *Figure 1*. Fracture incidence was greater in patients with iRMD compared to controls but only GC doses above 5 mg/day were associated with significantly higher risk of fracture *Figure 2*. **Conclusions.** GC doses as low as 2.5 mg/day were associated with BMD loss in iRMD but this effect was preventable. BMD loss in patients taking ≥ 5 mg/day was not totally prevented by anti-osteoporotic medications currently used in clinical practice, resulting in higher risk of fracture.

P31 VALUTAZIONE OSTEOMETABOLICA NELLA BREAST UNIT: UN'OPPORTUNITÀ PER GESTIRE PRECOCEMENTE LA SALUTE DELLE OSSA

Laura Bogliolo¹, Clarissa Rocca^{1,2}, Silvia Grignaschi³, Cristina Caffetti³, Michela Milanesi⁴, Lorenzo Perrone⁵, Angioletta Lasagna⁵, Adele Sgarella⁶, Carlomaurizio Montecucco^{1,2}, Elisa Ferraris⁵

¹SC Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia;

²Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia, Italia;

³SSD Riabilitazione Specialistica e Generale Geriatrica, ASST Pavia, Italia;

⁴SC Direzione Professioni Sanitarie, SITRA, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia;

⁵SC Oncologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia;

⁶SC Chirurgia Generale 3 - Senologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Background. Nelle donne con carcinoma mammario in blocco ormonale, la perdita ossea da trattamento antitumorale (CTIBL) rappresenta il più comune evento avverso a lungo termine. Tuttavia, l'attenzione del "Core Team" delle Breast Unit (ctBU) per la salute dell'osso è generalmente limitata all'indicazione di una

visita osteometabolica, spesso non eseguita o gravata da lunghi tempi di attesa, mentre è prevista un'immediata collaborazione con un "team allargato", per la gestione di molteplici altri aspetti volti a migliorare la qualità di vita delle pazienti (es. riabilitativo, psicologico).

Materiali e metodi. Da dicembre 2020 la valutazione

osteometabolica è stata inserita nel percorso diagnostico-terapeutico riabilitativo assistenziale (PDTRA) della BU della Provincia di Pavia, coinvolgendo specialisti dell'osso (BS) dell'IRCCS Policlinico San Matteo e dell'ASST di Pavia e il ctBU, con lo scopo di migliorare prevenzione, valutazione e trattamento della CTIBL.

Risultati. Nel 2021 e 2022, sono stati valutati dal BS rispettivamente 148 (70%) e 203 (108%) pazienti a rischio di CTIBL, con un aumento significativo ($p < 0,001$) delle visite osteometaboliche rispetto al 2019 e 2020, in cui ne erano stati valutati 54 (35%) e 43 (25%). Nel 2022 le valutazioni osteometaboliche hanno superato il 100% per invio anche di pazienti non di nuova diagnosi ma

già in follow-up. Nel 2021 e 2022 l'83% e l'86% hanno iniziato una terapia antiassorbitiva. Nell'IRCCS il tempo di attesa per la prima valutazione osteometabolica si è progressivamente ridotto, da 70 giorni nel 2020, a 64 nel 2021 e 46 nel 2022.

Conclusioni. La condivisione multidisciplinare della salute della donna è fondamentale non solo per un adeguato trattamento oncologico-chirurgico, ma anche per garantire una tempestiva prevenzione della salute delle ossa. A nostra conoscenza rappresentiamo il primo esempio di inclusione della valutazione osteometabolica all'interno di una BU con un significativo incremento delle valutazioni dedicate e della prescrizione di adeguata terapia antiassorbitiva.

P32 BLOOD COUNT AND FRACTURE RISK IN OSTEOPOROTIC POSTMENOPAUSAL WOMEN

Cecilia Oliveri, Annamaria Buda, Adele Di Giovanni, Valentina Corigliano, Domenica Foti, Carmen Guidara, Roberta Pagano, Evelina Giovinazzo, Basilio Marino, Valeria Rizzo, Maria Versace, Federica Bellone, Agostino Gaudio, Basile Giorgio, Nunziata Morabito, Antonino Catalano
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina, Italy

It is known that hemoglobin concentration is associated with BMD and platelets count is associated with fracture healing times. To further investigate the association between biomarkers from blood count and fracture risk.

Plateletcrit, MPV (mean platelet value), PDW (platelet distribution width), PCT (platelet count), P-LCR (platelet-large cell ratio), PLR (platelet-lymphocyte ratio), SII (Systemic immune-inflammation index, considering neutrophil counts, platelets, and lymphocytes) were taken in consideration and related with BMD.

Participants (n=124) were stratified into two groups according to the median PLT. The PLT count in "Lower platelet count group" was 200,000 (174,000 to 226,000), while in the "Higher platelet count group" was 281,500 (256,500 to 308,500). There were no differences between the two groups regarding age, BMI, FRAX scores. Analyzing the BMD values detected in the lumbar spine and femur, a statistically significant difference was found between the values measured at the lumbar spine in

two groups, with evidence of lower BMD in the "Higher platelet count group" ($p=0.03$).

We also divided the participants according to the median value of SII into two groups. The SII in the "Higher SII group" and in the "Lower SII group", was 950848.6 ± 746097.9 vs 355751.2 ± 88662.6 , respectively, $p < 0.0001$. The FRAX estimated 10-yr probability of femoral fracture was significantly higher in the "Higher SII group", compared to the group with "Lower SII group" (10.5 ± 10 vs $5.2 \pm 4.8\%$; $p=0.01$). Univariate regression analysis showed a correlation between age with PDW ($r=0.188$, $p=0.047$) and P-LCR ($r=0.208$, $p=0.03$) and an association between vitamin D and P-LCR status ($r=-0.301$, $p=0.034$).

SSI and total platelet count are markers of fracture risk and, due to their reproducibility, and cost-effectiveness, could be further investigated in future prospective studies to implement screening models of postmenopausal osteoporosis and fragility fractures.

P33 VALIDAZIONE DI UN NUOVO DENSITOMETRO AD ULTRASUONI DEL CALCAGNO (BEETLE) POINT-OF-CARE (POC)

Giovanni Adami¹, Davide Gatti¹, Christian Fabrizio², Paolo Serpi², Maurizio Rossini¹, Roberto Lovato³

¹Università degli Studi di Verona, Italia; ²Caresmed SRL, Milano, Italia;

³Ospedale Casa di Cura Villa Berica, Vicenza, Italia

Introduzione. La dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) rappresenta il gold standard per la misurazione della densità minerale ossea (BMD). Tuttavia, l'ingombro e la dimensione ne limitano l'uso nello screening di massa. Strumenti portatili e di facile accesso, sono infatti più utili a questo scopo.

Materiale e metodi. Abbiamo condotto uno studio di ripetibilità, sensibilità, accuratezza e validazione di un nuovo densitometro ad ultrasuoni del calcagno (BeeTle) nei confronti della DXA standard. È stata misurata la densità ossea (g/cm^2) a livello del femore e colonna lumbosacrale con DXA (iLunar General Electrics) e il

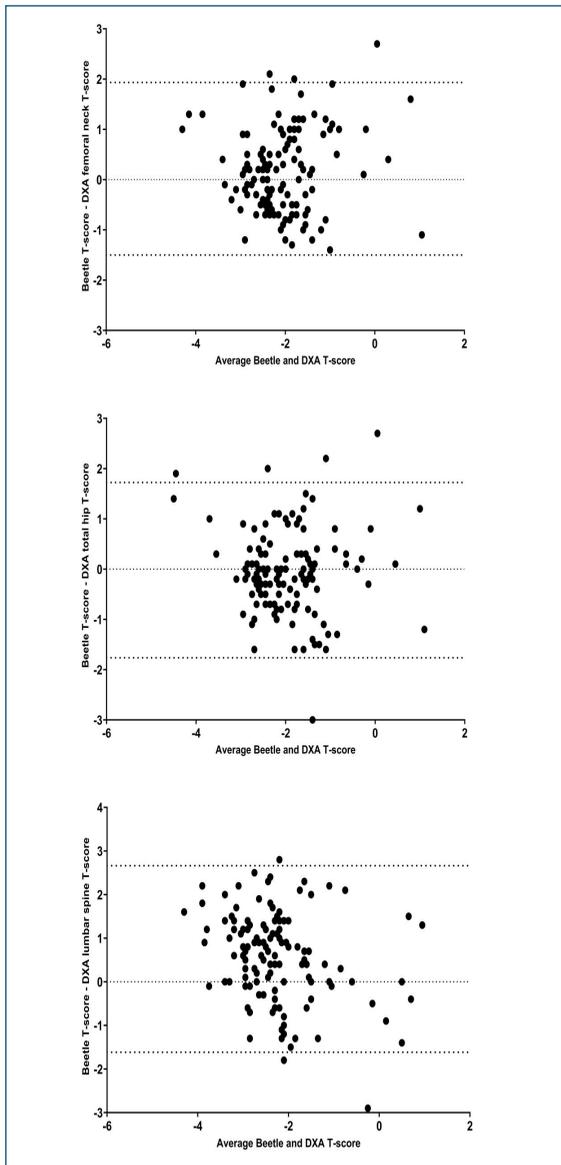


Figure 1

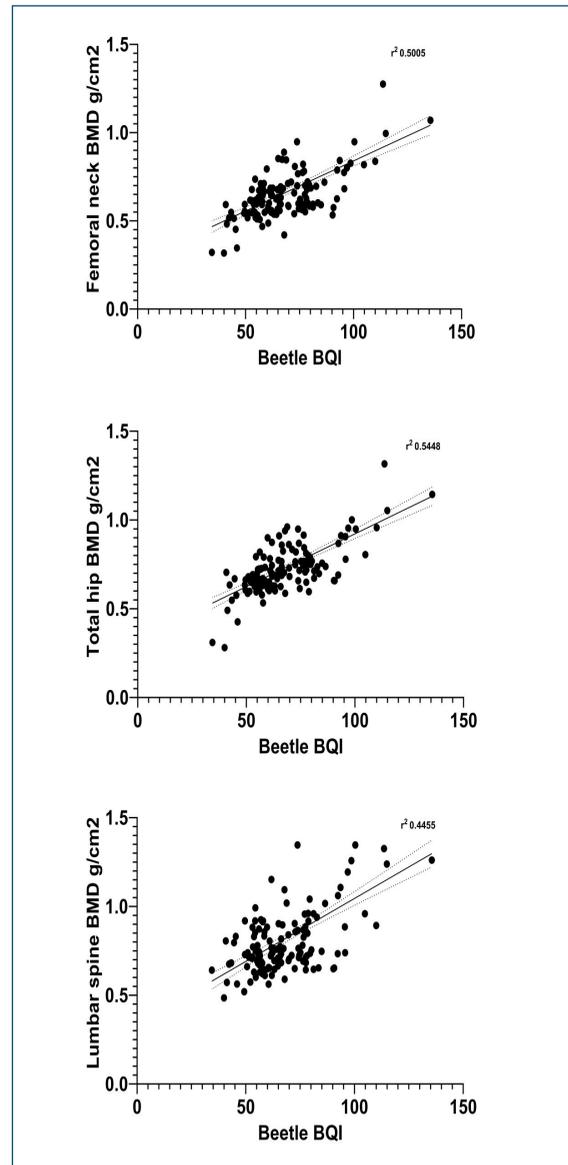


Figure 2

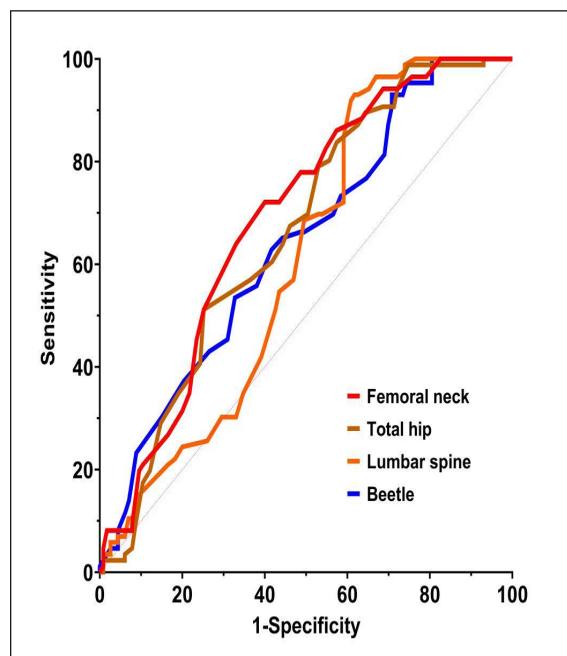


Figure 3

Bone Quality Index (BQI, una misura adimensionale della qualità ossea) con BeeTle in pazienti afferenti all'ambulatorio dell'osteoporosi di due centri bone specialists. Il test di Bland-Altman e la regressione lineare semplice sono stati utilizzati per valutare l'associazione tra i valori misurati con i due strumenti. È stata inoltre testata, tramite curve ROC, la capacità del T-score calcolato con BeeTle di identificare pazienti con pregresse fratture osteoporotiche.

Risultati. 201 pazienti (94.5% femmine) di età media 62.1 ± 10.2 sono stati inclusi nello studio. Lo strumento BeeTle ha mostrato un coefficiente di variazione (CV, in 23 misurazioni ripetute) del 1.22%, non statisticamente diverso dal CV della DXA (1.20%). In figura 1 sono riportate le curve di regressione tra BQI e BMD a livello del collo femore (r^2 0.500, $p < 0.0001$), femore totale (r^2 0.545, $p < 0.0001$) e colonna lombare (r^2 0.455, $p < 0.0001$). In figura 2 è mostrato il grafico di Bland-Altman per le differenze di T-score ai vari siti. In figura 3 sono riportate le curve ROC che descrivono la capacità di BeeTle e DXA ai diversi siti di classificare i pazienti con fratture vs non fratturati (AUC non significativamente diversa)

Conclusioni. In questo studio preliminare, il BeeTle, un nuovo densitometro ad ultrasuoni point-of-care ha dimostrato buona ripetibilità e performance simili alla DXA.

P34 RIDUZIONE DELLA SINTOMATOLOGIA CORRELATA ALLA REAZIONE DI FASE ACUTA DOPO INFUSIONE DI ZOLEDRONATO: EFFETTI DEL DESAMETASONE SOMMINISTRATO COME TEST DIAGNOSTICO

Antonio Stefano Salcuni¹, Alessandro Moroni¹, Francesca Marchese¹, Alessandro Brunetti², Miriam Cellini¹, Elda Kara¹, Claudia Cipri¹, Fabio Vescini¹

¹SOC di Endocrinologia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine, Italia;

²Unità di Endocrinologia, Diabetologia ed Andrologia. IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Italia

Introduzione. Uno degli effetti collaterali più frequenti della terapia con zoledronato è la reazione di fase acuta (RFA), caratterizzata da sintomi influenzali come febbre, mialgie e artralgie, che si manifestano nelle 24-72 ore successive all'infusione.

Scopo. Valutare l'effetto del desametasone somministrato a scopo diagnostico (test di Nugent) il giorno prima dell'infusione sulla sintomatologia correlata alla RFA.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati consecutivamente 243 pazienti che hanno effettuato la prima somministrazione di zoledronato 5 mg ev per il trattamento dell'osteoporosi. In 189 pazienti (78%) è stato somministrato desametasone 1 mg alle ore 23 del giorno antecedente all'infusione come test diagnostico (gruppo1) e 54 pazienti (22%) sono stati utilizzati come gruppo di controllo (gruppo2). La temperatura corporea (TC) e la sintomatologia dolorosa sono state valutate al basale e giornalmente per sette giorni. La sintomatologia dolorosa è stata espressa mediante scala numerica.

Risultati. Più della metà dei pazienti ha sviluppato RFA (142/243, 58%) senza differenza tra i 2 gruppi: 57% nel gruppo1 (107/189) vs 65% nel gruppo2 (35/54). L'acme algico si è raggiunto entro i primi due giorni, mentre il picco della temperatura corporea il primo giorno. Nel gruppo1 il dolore è stato meno intenso (5.5 ± 1.8 vs 6.4 ± 1.7 ; $p=0.008$) e meno frequente (90/189, 48% vs 35/54, 65%; $p=0.026$) rispetto al gruppo2 e non sono emerse differenze per lo stato febbrile riguardo la comparsa, la durata e il picco di TC raggiunta. 24/189 pazienti (12.7%) hanno presentato una mancata soppressione al test di Nugent e l'1.6% (3/189) è risultato essere affetto da ipercortisolismo subclinico (positività al test di Liddle-1).

Conclusioni. La somministrazione di desametasone come test diagnostico non riduce la reazione di fase acuta, ma riduce la frequenza e l'intensità del dolore. Una parte non trascurabile di pazienti con osteoporosi risulta affetta da ipercortisolismo subclinico.

P35 L'INFLUENZA DEL GENERE SULLE MANIFESTAZIONI CLINICHE DELL'IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO: ESPERIENZA IN UN SINGOLO CENTRO

Martina Laganà, Serena Scalise, Salvatore Cannavò, Rosaria Maddalena Ruggeri
 UOC di Endocrinologia, Dipartimento di Patologia Umana dell'Adulto e dell'Età Evolutiva DETEV,
 Università di Messina, Italia

Obiettivo. L'iperparatiroidismo primario è più comune nelle donne, con un rapporto F:M 3:1 dopo i 50 anni e la sua prevalenza aumenta con l'età. Lo scopo di questo studio monocentrico è stato valutare eventuali differenze di genere nella presentazione clinica e nel trattamento dell'iperPTH.

Pazienti e Metodi. Sono stati valutati retrospettivamente i dati biochimici, strumentali e istopatologici dei pazienti con iperPTH primario afferiti al nostro centro nel periodo 2018-2022.

Risultati. Sono stati reclutati 94 pazienti con iperPTH primario (76 F e 18 M, F:M=4:1), con età media alla diagnosi 56±15 anni, sovrapponibile tra i due sessi ($p=0.706$). Alla diagnosi il 52% delle donne era in menopausa. La maggior parte dei casi erano sporadici, tranne 7 casi di MEN1 (2 M e 5F; $P=0.546$). Nelle donne le paratiroidi iperfunzionanti erano tendenzialmente più piccole ed era più frequente l'interessamento multi-ghiandola (6 vs 0, $P=0.480$). Sono risultati sovrapponibili tra i due sessi i valori di calcemia

($P=0.370$), fosforemia ($P=0.403$), calciuria ($P=0.066$), PTH ($P=0.0335$) e vitamina D ($P=0.603$). Osteoporosi (53% vs 12%, $P=0.023$) e fratture da fragilità (42% vs 8%, $P=0.038$) erano più frequenti nelle donne, mentre la nefrolitiasi aveva simile frequenza (M 25% vs F 33%, $P=0.675$). Inoltre, le donne avevano una maggior prevalenza di malattie metaboliche (diabete e dislipidemia, 57% vs 27%, $P=0.028$) mentre i maschi di malattie cardiovascolari (81% vs 54%, $P=0.0224$). Non sono emerse differenze tra i due sessi nell'approccio terapeutico; circa 85% dei pazienti erano stati sottoposti a paratiroidectomia.

Conclusioni. La presentazione clinica dell'iperPTH differisce nei due sessi, anche in presenza di alterazioni biochimiche sovrapponibili. Nella donna vi è una maggior prevalenza di osteoporosi con fratture da fragilità, nell'uomo di malattie cardiovascolari. L'ulteriore caratterizzazione dell'impatto clinico delle differenze di genere nell'iperPTH potrebbe favorire un approccio clinico *gender-driven* a questa patologia.

P36 EFFETTI DI ROMOSUZUMAB SULLA MICROARCHITETTURA OSSEA VALUTATI IN BASE AL TBS (TRABECULAR BONE SCORE) CORRETTO PER SPESSORE TISSUTALE IN DONNE CON OSTEOPOROSI IN POSTMENOPAUSA RISULTATI DESUNTI DALLO STUDIO ARCH

Michael McClung^{1,2}, Betah Donald³, Leder Benjamin⁴, Kendler David⁵, Oates Mary³, Timoshanko Jen⁶, Libanati Cesar⁷, Wang Zhenxun³

¹Oregon Osteoporosis Center, Portland, United States of America; ²Mary MacKillop Institute for Health Research, Australian Catholic University, Melbourne, Australia; ³Amgen Inc., Thousand Oaks, United States of America;

⁴Massachusetts General Hospital and Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, United States of America;

⁵University of British Columbia, Vancouver, Canada; ⁶UCB Pharma, Slough, United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland; ⁷UCB Pharma, Brussels, Belgium

Introduzione. Il TBS è una misura indiretta della microarchitettura ossea, indipendente dalla densità minerale ossea (BMD). Nel suddetto studio, abbiamo valutato gli effetti di Romo-ALN rispetto ad ALN in monoterapia sulla microarchitettura ossea con un algoritmo corretto per spessore tissutale (TBS_{TT}) nello studio ARCH.

Metodi. Nello studio ARCH donne in postmenopausa con osteoporosi e precedenti fratture sono state randomizzate 1:1 Romo 210mg una volta al mese o ALN 70mg settimanalmente per 12M, seguiti da ALN 70mg settimanale per 24M. BMD e TBS_{TT} sono stati valutati a livello della colonna vertebrale lombare al basale e a 12/24/36M in un sottogruppo di pazienti selezionate casualmente (Romo-ALN=190; ALN-ALN=188).

Risultati. Le caratteristiche basali erano simili in entrambi i gruppi. A M12, Romo (5,1%) ha determinato miglioramenti significativamente marcati in termini di TBS_{TT} rispetto ad ALN (1,5%), che sono stati mantenuti anche dopo la transizione da ALN rispetto ad ALN in monoterapia e si sono protratti fino a M24 (4,8% rispet-

to a 1,9%) e a M36 (4,8% rispetto a 2,5%). Nel gruppo trattato con Romo-ALN, la percentuale di pazienti con microarchitettura ossea normale ($TBS_{TT}>1,074$) è aumentata, passando dal 28,9% (basale) al 45,4% (M36) e la percentuale di pazienti con microarchitettura ossea deteriorata ($TBS_{TT}\leq 1,027$) è scesa dal 52,6% al 33,5% (valore $p<0,001$). Una tendenza simile è stata riscontrata nel gruppo ALN-ALN (normale: 26,1%→32,4%; deteriorata, 60,6%→47,9%; $p=0,002$). Le variazioni percentuali in termini di TBS_{TT} non erano correlate alle variazioni percentuali relative alla BMD della colonna vertebrale lombare a M36 rispetto al basale ($r^2=0,058$ Romo-ALN; $r^2=0,057$ ALN-ALN).

Conclusioni. Nelle donne in postmenopausa con precedenti fratture, 12M di Romo seguiti da 24M di ALN determinano un significativo miglioramento della microarchitettura ossea, valutata con TBS_{TT} e indipendente dalla BMD, superiore rispetto alla monoterapia di 36M con ALN.

Finanziamento: Amgen Inc., UCB Pharma.

P37 RELATIONSHIP BETWEEN DEFRA AND THERAPEUTIC ADHERENCE IN OSTEOPOROSIS

Alfredo Maria Lurati, Katia Angela Re, Maria Grazia Marrazza, Daniela Mazzocchi, Antonella Laria, Paola Faggioli

UOC Reumatologia Osp. Fornaroli, Magenta, Italy

Background. Adequate therapeutic adherence is crucial in chronic conditions such as osteoporosis, relying on effective doctor-nurse-patient communication to educate patients about treatment rationale and long-term therapy's potential side effects.

Objectives. This study aimed to assess whether heightened awareness of fracture risk, determined using the DeFRA algorithm, could enhance adherence and persistence in anti-fracture treatment among an Italian osteoporosis population and reduce fracture risk.

Methods. Between 2018 and 2019, 309 menopausal women with osteoporosis (average age 75 years \pm 4.8) participated. Fracture risk was calculated using the DeFRA algorithm, and all received oral anti-resorptive therapy for the first time. Two groups were formed: Group A (134 subjects) received standard care without additional fracture risk information, while Group B (175 subjects) received comprehensive DeFRA algorithm-based risk information along with a fracture risk card.

Results. Both groups had similar mean ages at baseline (Group A: 75yy \pm 4.7, Group B: 74.7yy \pm 4.7). De-

FRA scores were comparable at baseline but differed significantly at the 18-month follow-up, with Group B showing a lower DeFRA score, indicating reduced fracture risk. Group B also exhibited significantly higher OS-MMAS scores, reflecting better therapy adherence. Correlation analysis demonstrated a strong link between Group B membership and lower DeFRA scores at 18 months, as well as reduced DeFRA scores between baseline and 18 months. Linear regression confirmed this correlation, with OS-MMAS scores positively linked to Group B membership, independent of age and baseline DeFRA scores.

Conclusion. While sample size limitations need consideration, the data suggests that patient awareness of their fracture risk, provided through the DeFRA algorithm during the baseline evaluation, may result in improved long-term therapy adherence and a reduced fracture risk over time. These preliminary findings underscore the potential benefits of patient education in managing osteoporosis

P38 QUALE VALUTAZIONE COGNITIVA PER DEFINIRE LA PROGNOSI FUNZIONALE DOPO FRATTURA PROSSIMALE DI FEMORE? STUDIO PROSPETTICO SHORT-TERM

Marco Di Monaco¹, Maria Sgarbanti¹, Silvia Trombetta², Laura Gullone², Alessandra Bonardo², Patrizia Gindri², Carlotta Castiglioni¹, Francesca Bardesono¹, Edoardo Milano¹, Giuseppe Massazza³

¹*Divisione di Medicina Fisica e Riabilitazione, Fondazione Opera San Camillo, Torino, Italia;*

²*Servizio di Neuropsicologia, Fondazione Opera San Camillo, Torino, Italia;*

³*Divisione di Medicina Fisica e Riabilitazione, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi, Torino, Italia*

Background. Il deficit cognitivo è un noto fattore di prognosi funzionale sfavorevole dopo frattura di femore da fragilità. L'integrità cognitiva è valutata usualmente con un singolo test di screening, ma studi recenti hanno mostrato che questo non basta ad escludere deficit capaci di influenzare negativamente l'outcome funzionale. Purtroppo, i dati sul ruolo predittivo di valutazioni cognitive ulteriori sono scarsi.

Obiettivo. Definire la capacità predittiva dell'autonomia personale di 3 test cognitivi somministrati nei pazienti con frattura di femore da fragilità definiti "cognitivamente integri" o "con deficit lieve" al test di screening effettuato con lo Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ).

Metodi. Abbiamo studiato pazienti con frattura di femore da fragilità in fase di subacuzie, ricoverati per riabilitazione intensiva. In tutti i pazienti che commettevano ≤ 4 errori alla valutazione di screening con SPMSQ, abbiamo somministrato 3 ulteriori test: Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Rey Auditory Verbal

Learning Test (RAVLT) e Frontal Assessment Battery (FAB). L'autonomia nelle attività quotidiane è stata valutata con indice di Barthel.

Risultati. Nel nostro campione di 280 pazienti, ciascuno dei 3 test cognitivi somministrati all'ingresso in Riabilitazione era in grado di predire significativamente il punteggio al Barthel index alla dimissione. Tuttavia, solo il test MoCA manteneva il ruolo di predittore quando i punteggi dei 3 test cognitivi erano inclusi insieme come variabili indipendenti in un modello di regressione multipla, con correzione per un ulteriore panel di variabili confondenti ($P=0.007$). L'odds ratio corretto per raggiungere il punteggio di 85 all'indice di Barthel per una variazione di 7 punti del punteggio MoCA era pari a 1.98 (IC 95% da 1.02 a 3.83; $P=0.042$).

Conclusioni. Nei soggetti con frattura di femore da fragilità definiti "integri" o "con deficit lieve" allo SPMSQ, il test MoCA migliora la capacità predittiva dell'outcome funzionale e dovrebbe essere somministrato di routine.

P39 BONE STRENGTH INDEX LOMBAR CORRETTO PER SBILANCIAMENTO SAGITTALE DELLA COLONNA VERTEBRALE COME NUOVO PREDITTORE DI FRATTURE VERTEBRALI IN SOGGETTI CON ACROMEGALIA

Simona Jaafar^{2,1}, Giacomo Cristofolini^{2,1}, Emanuela Morengi^{1,3}, Luca Rinaudo⁴, Maria Francesca Birtolo^{1,2}, Elisa Sala⁵, Emanuele Ferrante⁵, Elisabetta Lavezzi², Lorenzo Leonardi⁶, Pasquale Ragucci⁵, Fabio M Ulivieri⁷, Luca Balzarini⁶, Roberta Mungari⁵, Giovanna Mantovani^{5,8}, Andrea G Lania^{1,2}, Gherardo Mazziotti^{2,1}

¹Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milan, Italy;

²Endocrinology, Diabetology and Andrology Unit, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy;

³Biostatistics Unit, IRCCS Humanitas Research Hospital, Milan, Italy;

⁴Tecnologie Avanzate S.r.l., Turin, Italy;

⁵Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Endocrinology Unit, Milan, Italy;

⁶Department of Radiology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy;

⁷Casa di Cura La Madonnina, Bone Metabolic Unit, Milan, Italy;

⁸University of Milan, Department of Clinical Sciences and Community Health, Milan, Italy

Il bone strain index (BSI) è un indice di deformazione ossea calcolato sulle immagini densitometriche utilizzando un modello matematico a elementi finiti (FEA), e rappresenta un promettente strumento per studiare la fragilità scheletrica e predire le fratture nell'osteoporosi primaria e secondaria. Il valore di BSI corrisponde alla deformazione media nei segmenti scheletrici esaminati, assumendo che a una maggior deformazione (BSI più alto) corrisponde una minore resistenza scheletrica ai carichi e, di conseguenza, un rischio di frattura più elevato. In questo studio prospettico abbiamo analizzato per la prima volta il ruolo del BSI lombare nel predire l'insorgenza di fratture vertebrali (FV) morfometriche in 23 soggetti con acromegalia (13 maschi, età media 58 anni, range 35-80; tre con malattia attiva), correggendo il BSI per il carico anomalo legato allo sbilanciamento sagittale della colonna vertebrale (indice toracico di Cobb $\geq 40^\circ$ e asse verticale sagittale ≥ 5 cm valutati con tecnica EOS),

condizione frequente nei pazienti acromegalici. Dopo 4 anni di follow-up, 13 pazienti (56.5%) presentavano FV (6 casi con fratture singole lievi, 7 con fratture multiple o moderate/gravi). Il BSI risultava significativamente maggiore nei pazienti con FV rispetto a quelli senza fratture (valori mediani 2.26 vs. 1.85; $P=0.040$). 6 dei 13 pazienti con FV avevano un BSI patologico ($BSI \geq 2.4$), mentre tutti i pazienti senza FV avevano un BSI normale ($p=0.019$). Inoltre, il BSI tendeva essere più alto nei soggetti con acromegalia attiva rispetto a quelli con malattia controllata ($p=0.08$). Infine, nei pazienti con FV, sono stati riscontrati corpi vertebrali di dimensioni maggiori ($p=0.0219$) e con spessore vertebrale di poco più elevato ($p=0.049$) rispetto ai pazienti senza FV. In conclusione, questo studio evidenzia per la prima volta come il BSI lombare corretto per lo sbilanciamento sagittale della colonna vertebrale possa essere utilizzato nella pratica clinica come predittore di FV nei pazienti con acromegalia.

P40 SALUTE OSSEA E COMPOSIZIONE CORPOREA NEGLI ADULTI TRANSGENDER PRIMA DI INTRAPRENDERE LA TERAPIA ORMONALE DI AFFERMAZIONE DI GENERE: DATI PRELIMINARI DALLO STUDIO COMET

Martina Dall'Agnol¹, Chiara Ziliotto¹, Chiara Ceolin¹, Anna Bertocco¹, Anna Citron¹, Alberto Scala², Sandro Giannini³, Andrea Delbarba⁴, Paolo Facondo⁴, Carlo Cappelli⁴, Alberto Ferlin², Andrea Garolla², Giuseppe Sergi¹

¹U.O.C Geriatria, Dipartimento di Medicina (DIMED), Padova, Italia;

²U.O.C Andrologia e Medicina della Riproduzione, Dipartimento di Medicina (DIMED), Padova, Italia;

³U.O.C Clinica Medica 1, Dipartimento di Medicina (DIMED), Padova, Italia;

⁴U.O.C Endocrinologia e Metabolismo, Università di Brescia e ASST Spedali Civili, Brescia, Italia

Introduzione. Studi precedenti hanno evidenziato che la densità minerale ossea (BMD) negli adulti transgender prima di iniziare la terapia ormonale di affermazione di genere (GAHT) è più bassa se comparata ai controlli cisgender. Lo scopo di questo studio era analizzare il metabolismo osseo in un campione di adulti transgender prima di intraprendere il GAHT e la sua possibile correlazione con il profilo biochimico, la composizione corporea e lo stile di vita (come l'abitudine tabagica e l'attività fisica).

Metodi. Di 125 adulti transgender (78 femmine assegnate alla nascita -AFAB e 47 maschi assegnati alla nascita-AMAB) prima di iniziare la GAHT e 146 controlli cisgender (57 AFAB ed 89 AMAB) di simile età, sono stati raccolti dati clinici, abitudine tabagica, esami ematici (metabolismo fosfo-calcico e assetto ormonale) e dati densitometrici. 55 transgender e 46 cisgender sono stati sottoposti ad una valutazione completa della composizione corporea e dell'attività fisica utilizzando il questionario internazionale dell'attività fisica (IPAQ).

Risultati. Il 14.3% dei transgender e il 6.2% dei cisgender rispettivamente, aveva valori di Z-score <-2 ($p=0.04$). Per quanto riguarda il profilo biochimico/ormonale, nel campione transgender abbiamo osservato valori di vitamina D più bassi. Inoltre, nella popolazione transgender, gli AFAB avevano valori di massa grassa totale maggiori, mentre gli AMAB una massa magra totale ridotta rispetto alle persone cisgender (53.94 ± 7.74 vs 58.38 ± 6.91 , $p < 0.05$). Gli adulti transgender AFAB

erano più fumatori attivi e praticavano meno attività fisica all'aperto. In tutti gli individui transgender sono state riscontrate correlazioni tra l'indice di massa grassa (FMI) e la BMD lombare e femorale, mentre non sono state trovate correlazioni tra i parametri di massa magra e la BMD negli AMAB.

Conclusioni. Nella popolazione adulta transgender prima dell'inizio del GAHT la composizione corporea e lo stile di vita possono contribuire ad una bassa BMD.

P41 LA VALUTAZIONE DELLO STATO DI SALUTE DELLE OSSA IN PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA PROSTATICO

Paola Pisani¹, Fiorella Anna Lombardi¹, Giorgia Luceri², Chiara Stomaci¹, Maurizio Muratore³, Marco Di Paola¹, Ernesto Casciaro¹, Francesco Conversano¹, Sergio Casciaro¹

¹Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Lecce, Italia;

²Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biologiche ed Ambientali, Università del Salento, Lecce, Italia;

³Ospedale Vito Fazzi, ASL-LE, Lecce, Italia

Introduzione. La compromissione della salute ossea è una frequente conseguenza dannosa dell'elevato turnover osseo indotto dalle cellule tumorali prostatiche, aggravata, inoltre, dalla somministrazione della terapia di deprivazione androgenica (ADT), che causa un rapido e drammatico aumento del turnover osseo. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'impatto del K prostatico (KP) sulla densità minerale ossea (BMD), attraverso la tecnologia REMS (Radiofrequency Echo-graphic Multi-Spectrometry).

Metodi. Un gruppo di 22 uomini caucasici affetti da KP e un gruppo di controlli sani sono stati sottoposti a scansioni REMS sul rachide lombare. Successivamente è stato eseguito un t-test per valutare la differenza dei valori ottenuti tra i due gruppi. I due campioni sono stati bilanciati per età, peso, altezza e BMI.

Risultati. Nei soggetti con KP e nei controlli sani è stata calcolata la media±deviazione standard di età, peso,

altezza e BMI pari rispettivamente a (71.1 ± 6.3 anni, 73.8 ± 11.3 kg, 169.7 ± 3.2 cm, 25.6 ± 3.7 kg/m²) e (70.8 ± 6.0 anni, 74.8 ± 11.2 kg, 171.7 ± 6.8 cm, 25.2 ± 1.8 kg/m²). I pazienti con KP hanno mostrato un valore di BMD significativamente inferiore al rachide lombare rispetto al gruppo controllo (0.940 ± 0.12 g/cm² vs 1.003 ± 0.10 g/cm², $p=0.04$) con una differenza pari a 0.06 g/cm².

Conclusioni. I risultati ottenuti confermano, come atteso, una riduzione di BMD nei pazienti con KP misurata con REMS, dovuta all'impatto negativo del KP sulla salute ossea. Tale situazione potrebbe aggravarsi ulteriormente con la somministrazione di terapie di deprivazione androgenica, che aumentano il riassorbimento osseo e il rischio di fratture. REMS grazie alla sua accuratezza diagnostica ed alla sua precisione migliora efficacemente la gestione di questa categoria di pazienti e consente di monitorarli a breve termine.

P42 BONE MINERAL DENSITY AND CIRCULATING BONE TURNOVER MARKERS IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA TREATED WITH CHEMOTHERAPY

Silvia Carrara^{1,2}, Alessandra Sala³, Alessandro Cattoni^{4,3}, Silvia Vai¹, Emanuela Galliera⁵, Andrea Biondi³, Sabrina Corbetta^{1,6}

¹*UOS Bone Metabolism and Diabetes, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy;*

²*Department of Biotechnology and Translational Medicine, University of Milan, Italy;*

³*Pediatric Unit, Centro Maria Letizia Verga, Fondazione IRCCS San Gerardo dei Tintori, Monza, Italy;*

⁴*Department of Medicine and Surgery, Milano-Bicocca University, Milan, Italy;*

⁵*Department of Biomedical Sciences for Health, University of Milan, Italy;*

⁶*Department of Biomedical, Surgical and Dental Sciences, University of Milan, Italy*

Background. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most frequent pediatric malignancy. The prognosis is generally favorable, with a 5-year overall survival rate > 90%. Incidence of symptomatic fractures ranged from 18 to 33% in the different series. Low lumbar spine bone mineral density (LS BMD Z-score \leq -2.0 SD) at diagnosis has been demonstrated as an important indicator for fracture risk.

Study design. This is a prospective observational study, enrolling 49 (aged 3-18 years, 25 females and 21 males) out of 216 children with ALL evaluated at time of diagnosis and every 6 months till 12 months after the end of treatment according to the AIEOP-BFM ALL 2009 protocol.

Results. LS BMD Z-scores were low in 35 children (79.5%) ranging +1.0 to -5.0 SD. Six months later (T1), 80.9% children had low LS Z-score. Low LS Z-scores were detected in 78.9% at T2, in 81.6% at T3, in 68.6%

at T4, in 60.6% at T5, and in 58.1% at T6. LS Z-scores at T0 negatively correlated with serum phosphate levels ($r=-0.3807$, $p=0.0108$). The nadir of decreases in LS Z-scores was registered at 12 months (T2) of chemotherapy, while significantly increases at 6 (T5) and 12 months (T6) after the end of treatment were detected. Circulating osteocalcin and bone alkaline phosphatase increased till first 18 months of treatment and 12 months after discontinuation bone markers did not recover baseline levels, suggesting that increased bone turnover occurs during treatment and persists after discontinuation.

Conclusions. More than three quarters of patients had low LS Z-scores at time of diagnosis. Chemotherapy further decreased LS Z-scores in the first 12 months, while LS BMD significantly increased 12 months after the end of treatment, though it failed to gain normal mineralization. Bone turnover was increased at diagnosis and was unaffected by treatment.

P43 DIAGNOSTIC THERAPEUTIC AND HEALTHCARE PROTOCOL (PDTA) OF PATIENTS WITH BREAST CANCER OR PROSTATE CANCER: A SIX YEAR EXPERIENCE IN AN ENDOCRINOLOGY UNIT

Rossella Antonelli, Isabella Nardone, Sium Wolde Sellasie, Simona Zaccaria, Stefania Falcone, Marina Passeri, Luigi Uccioli

UOC Endocrinologia e Diabetologia Ospedale S. Eugenio & Osp. C.T.O A. Alesini, Università di Tor Vergata, Roma, Italy

The debate over PDTA existed for at least 20 years: it is therefore necessary to contextualize the thinking with the respect to the historical context and in accordance to the disciplinary bases. In the last 20 years SSN in Italy and/or healthcare of companies in other countries, healthcare and medicine relations have undergone a major transformation, so there is a need to resume the historical position by updating theme or referring to those contribution of the debate that best capture the most recent transformation. We need a common denominator to avoid building proposals that risk to be based on very different conceptual bases or referring to distant issues in the complex world of healthcare services. The authors wish to report their personal experience in a multintegrated process of observation (about 90 firstly diagnosed patients per year, total near 540 patients). Objective of the study was to give affected patients an adequate sequence of assistance, in

observation of actual guidelines. Particularly, the aim was to promote prevention, to uniform and to optimize service network, to optimize timeliness and continuity of the treatments in the in the different phases of the pathways, to tailor diagnostic and therapeutic decision to the personal characteristics of the patient, focusing to the interaction between the various specialist involved, to ameliorate the support to the patient, to optimize data collection and information flows.

In our experience PDTA has valued good clinical practice, quality of life of the patients, life expectancy and disease free survival, an efficient use of economic resources, and an increase in cultural experience of the physician involved, since the frequent necessity of exchange of scientific informations.

Telemedicine use, if confined to facilitate, but not to substitute, medical diagnosis and treatment, could be an useful tool in multintegrate patient assistance.

P44 25OH VITAMINA D E TELOPEPTIDE SIERICO C TERMINALE (CTX) IN PAZIENTI OVER 65 CON FRATTURA PROSSIMALE DI FEMORE: VALUTAZIONE DI 27 CASI PRESSO IL REPARTO DI ORTOPEDIA DELL'ASST-VALLECAMONICA ESINE

Elisa Pellegri-nelli, Luca Cannavo', Dariush Garghozloo, Emanuela Saccalani, Mauro Ballerini, Andrea Mario Salvini, Gianpaolo Chitoni

UOC Ortopedia e Traumatologia, P.O. Esine, Asst Vallecamonica, Esine, Italia

Introduzione. Gli obiettivi di questo studio sono: valutare la correlazione fra ipovitaminosi D e fratture del femore prossimale nei pazienti over 65; analisi dei livelli ematici di Telo peptide sierico C-Terminale (CTX) come eventuale fattore predittivo di rischio frattura.

Materiali e Metodi. sono stati inclusi nello studio pazienti over 65 affetti da frattura da fragilità del femore prossimale (sec. Classificazioni di Garden ed Evans-Jensen), ricoverati presso l'UOC di Ortopedia e Traumatologia, P.O. Esine, ASST Vallecamonica, dal Dicembre 2022 all'Aprile 2023. Sono stati esclusi pazienti con fratture neoplastiche o da traumi ad alta energia. Sono stati dosati, a digiuno: Vit D (mcg/L), CTX (mcg/L), Calcemia (mg/dl), PTH (ng/L), Fosforo (mg/dl), Fosfatasi alcalina (UI/L) isoenzima osseo. È stata eseguita elettroforesi delle proteine plasmatiche per ricerca della componente monoclonale. Sono state registrate le comorbidità, le terapie mediche in atto, eventuale assunzione di Vit D e

terapie per osteoporosi, fratture da fragilità concomitanti o pregresse.

Risultati. Sono stati osservati 27 pazienti, 24 femmine e 3 maschi. Età media 79.5 anni. Tutti i pazienti presentavano almeno 1 comorbidità fra diabete, IRC, ipertensione, cardiopatie, patologie neurovascolari, demenza. 3 pazienti assumevano al ricovero Vit. D, 1 paziente Calcio e Vit D (tot 14.8%). Il livello di Vit D è risultato carente (59.2%) o insufficiente (22.2%) nell'81.4% dei pazienti. Il livelli ematici di CTX sono risultati nella norma rispetto ai valori di riferimento.

Conclusioni. Abbiamo osservato, nell'81.4% dei soggetti, un basso livello ematico di Vit D, che rappresenta quindi un importante marker di fragilità ossea ed un target di prevenzione. Il livello ematico di CTX nel nostro studio non si è mostrato invece attendibile come marker di fragilità, in accordo alla letteratura corrente.

P45 EFFICACIA DELLA SUPPLEMENTAZIONE ORALE CON COLECALCIFEROLO VERSUS CALCIFEDILO IN PAZIENTI CON IPOVITAMINOSI D ED ICTUS ISCHEMICO/EMORRAGICO

Felicità Pagella², Anna De Giovanni², Lucia Pellegrino², Francesco Iencinella², Marta Ponzano³, Laura Mori², Stefania Canneva¹

¹*Ospedale Policlinico IRCCS San Martino, Genova, Italia;*

²*Università degli studi di Genova, dipartimento di Neuroscienze, Genova, Italia;*

³*Università degli studi di Genova, dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Genova, Italia*

In letteratura è documentato che un deficit grave di 25OH vitamina D3 sia un fattore predittivo negativo di sopravvivenza in seguito a ictus ischemico ed è stata dimostrata una significativa correlazione tra ipovitaminosi D e gravità del quadro clinico. Nella pratica clinica si utilizzano per la supplementazione orale il colecalciferolo e il calcifediolo, tali molecole sono state comparate in diversi studi ma utilizzando esclusivamente come popolazione di riferimento donne sane in post-menopausa. Questo è il primo studio in letteratura che vuole dimostrare quale tra le due integrazioni sia più efficace nel riportare in range i valori sierici di 25OHvitamina D3 in pazienti in esiti di ictus. Sono stati arruolati 62 pazienti, ricoverati presso il reparto di Neuro riabilitazione dell'Ospedale Policlinico San Martino IRCCS di Genova. All'ingresso in reparto (T0), i pazienti sono stati sottoposti a valutazione delle attività della vita quotidiana (Modified Barthel index), dell'equilibrio e performance motoria (Short Physical Performance Battery

– SPPB), del dolore e della qualità della vita. Sono stati inoltre eseguiti esami ematochimici del turnover osseo ed è stata effettuata una valutazione densitometrica con MOC DEXA. I pazienti hanno in seguito ricevuto in modo randomizzato una supplementazione con colecalciferolo o calcifediolo. Dopo 4 mesi di supplementazione (T1), tutti i pazienti hanno riportato un incremento statisticamente significativo dei livelli ematici di 25OHvitD3 ($p < 0.001$), che risulta comunque maggiore nel gruppo trattato con calcifediolo ($p = 0.001$). La calcemia, il fosforo e PTH si sono mantenuti sempre nei valori di normalità in entrambi i gruppi, a favore di un buon profilo di sicurezza per entrambe le molecole. La SPPB è migliorata in tutti i pazienti da T0 a T1, ciò sottolinea l'importanza della fisioterapia intensiva nella fase post-acuta dell'ictus insieme ai meccanismi di plasticità cerebrale. Dopo 18 mesi (T3) verificheremo i possibili miglioramenti alla MOC ed eventuali differenze tra i due gruppi.

P46 USE OF 18F-CHOLINE PET/CT FOR DETECTING HYPERFUNCTIONING PARATHYROIDS IN PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: A MULTICENTRIC STUDY, PRELIMINARY DATAS

Camilla Alice Cattaneo¹, Matteo Caracciolo², Vittoria Favero^{3,5}, Chiara Parazzoli^{3,5}, Serena Palmieri⁴, Alessandro Brunetti⁷, Antonio Stefano Salcuni⁶, Irene Gagliardi¹, Cristina Eller-Vainicher⁴, Iacopo Chiadini^{5,3}, Fabio Vescini⁶, Maria Chiara Zatelli¹, Maria Rosaria Ambrosio¹

¹Section of Endocrinology and Internal Medicine, Dept of Medical Sciences, University of Ferrara, Italy;

²Nuclear Medicine Unit, Oncological Medical and Specialists Department, University Hospital of Ferrara, Italy;

³Department of Medical Biotechnology and Translational Medicine, University of Milan, Italy;

⁴Unit of Endocrinology, Fondazione IRCCS Cà Granda - Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy;

⁵Unit of Endocrinology, Ospedale Niguarda Cà Granda, Milano, Italy;

⁶Endocrinology and Metabolism Unit, University-Hospital S. Maria della Misericordia, Udine, Italy;

⁷Endocrinology, Diabetology and Andrology Unit, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Italy

Primary hyperparathyroidism (pHP) is the most common cause of hypercalcemia. Surgery is the treatment of choice, when feasible, and an accurate pre-surgical gland localization is important. First-line imaging such as ultrasound (US) and 99mTc-sestaMIBI scintigraphy (sMI-Sc) fails in 10-20% of cases. The use of 18F-choline PET/CT (18Fch-PET) has increased significantly in clinical practice, due to its excellent performance. The aims of this multicentric retrospective study were to determine the 18Fch-PET role in the diagnostic workflow of pHP and evaluate its parameters.

We evaluated a cohort of 153 patients who underwent 18Fch-PET to investigate a biochemical pHP condition (female prevalence 78%, mean age 63,67±11,44 years). US identified suspicious hyperplastic parathyroid in 98/153 patients (64,1%) and sMI-Sc in 52/131 patients (39,7%). 18Fch-PET identified hyperfunctioning parathyroid in 132/153 patients (86,2%). In particular, 18Fch-PET was able to identify hyperfunctioning parathyroid in 27/35 patients (77%) in whom both

US and sMI-Sc failed. The mean SUVmax of positive 18Fch-PET was 8,16±4,67 and the mean SUVmean was 5,73±3,36. In 27 negative 18Fch-PET patients BMI was significantly higher than positive 18Fch-PET patients (30,5 vs 26,1 Kg/m², p<0.05). There were not statistically significant differences between SUVmean of the liver or SUVmean of the thyroid in patients with negative 18Fch-PET versus patients with positive 18Fch-PET. At present, surgery was performed in 62 patients. In 60 of surgically treated subjects 18Fch-PET was positive and the histological exam confirmed the parathyroid tissue removal in all patients. In these patients we observed a mild correlation between the PTH levels before surgery and the SUVmax detected during 18Fch-PET (R 0.47, p<0.05). The 18Fch-PET sensibility and positive predictive values were 96% and 100%.

In conclusion, these data demonstrate an excellent performance of 18Fch-PET in pre-surgical localization of hyperfunctioning parathyroids.

P47 VALUTAZIONE DELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA IN SOGGETTI ARTROSICI MEDIANTE TECNOLOGIA REMS: STUDIO DEMETER

Antonella Al Refaie¹, Caterina Mondillo¹, Alessandro Versienti¹, Giuditta Manasse¹, Maria Dea Tomai Pitinca¹, Edoardo Conticini², Bruno Frediani², Stefano Gonnelli¹, Carla Caffarelli¹

¹UOC Medicina Interna e della Complessità, Dipartimento di Scienze mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena, Italia;

²UOC Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena, Italia

La presenza di osteoartrosi (OA) determina una sovrastima della densità minerale ossea (BMD) a livello del rachide lombare determinando una limitazione nell'utilizzo della DXA in questa categoria di pazienti. La Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) sembrerebbe in grado di eliminare gli artefatti (osteofiti, calcificazioni ecc.) legati all'OA. Lo studio DEMETER ha l'obiettivo di valutare se l'impiego della REMS può migliorare l'identificazione dell'osteoporosi nei pazienti con osteoartrosi.

In una coorte di 500 soggetti (63,2±11,3 anni) affetti da OA abbiamo misurato la BMD lombare (BMD-LS) e femorale (collo femorale: BMD-FN, femore totale: BMD-FT) mediante metodica DXA; inoltre è stata eseguita una valutazione degli stessi siti anatomici mediante

tecnica REMS. La presenza e la gravità dell'OA è stata valutata mediante radiografia secondo la classificazione di Kellgren-Lawrence (K-L).

I valori BMD-LS T-score ottenuti mediante metodica REMS sono risultati significativamente ridotti rispetto a quelli ottenuti mediante DXA (p<0.01) anche suddivisi per K/L score. Anche i valori di BMD-FN e BMD-FT espressi come T-score ottenuti mediante REMS risultavano ridotti rispetto a quelli ottenuti mediante tecnica DXA ma con significatività minore (p<0.05).

Inoltre, la percentuale di soggetti classificati come "osteoporotici" e "osteopenici" in base ai valori di T-score a livello lombare ottenuti con la REMS risultava maggiore rispetto alla percentuale di quelle riscontrate mediante DXA (30.5% e 52.0% vs 6.0% e 34.5%, ri-

spettivamente). Al contrario, la percentuale di soggetti classificati normali mediante DXA era maggiore rispetto a quelli identificati mediante REMS (59.5% vs 17.5%, rispettivamente), tale rapporto si manteneva anche suddividendo in base alla severità dell'OA. Lo studio DEMETER conferma come l'OA del rachide

lombare determina una sovrastima della BMD. La metodica REMS sembra in grado di identificare un numero maggiore di pazienti affetti da OP rispetto alla DXA e ciò potrebbe migliorare la possibilità di trattare pazienti con fragilità ossea che comunemente sfuggono al trattamento.

P48 ASSESSMENT OF BONE TURNOVER IN SUBJECTS ASSIGNED-FEMALE-AT-BIRTH (AFAB) IN GENDER-AFFIRMING HORMONE THERAPY: A CROSS-SECTIONAL STUDY

Chiara Parazzoli¹, Silvia Federici^{1,2}, Chiara Garofalo¹, Luca Persani^{1,2}, Marco Bonomi^{1,2}, Iacopo Chiodini^{1,3}, Stefania Bonadonna²

¹Department of Biotechnology and Translational Medicine, University of Milan, Italia;

²IRCCS, Istituto Auxologico Italiano, Endocrinology Department & Lab of Endocrine and Metabolic Research, Milan, Italy;

³Unit of Endocrinology, Ospedale Niguarda Cà Granda, Milan, Italy

Introduction. Gender-affirming-hormone-therapy (GAHT) with testosterone in subjects assigned-female-at-birth (AFAB) has been shown to influence bone metabolism. To date, it's still unclear how different testosterone formulations or doses may affect bone balance.

AIM. To evaluate bone turnover in adult AFAB transgender subjects during GAHT.

Methods. We retrospectively evaluated 89 AFAB subjects (median age 27 years, range 18-65) in GAHT for at least one year (median time 40 months, IQR 23.3-70.1), followed in our Centre from May 2021 to May 2023. Gonadectomy was performed in 21 subjects. All patients had adequate calcium and vitamin D supplementation. We collected: (i) levels of total testosterone, estradiol, LH, FSH (ii) markers of bone turnover, including carboxy-terminal-telopeptide-of-type-I-collagen (CTX, n=78). Male population reference values for age were considered.

Results. Testosterone therapy was administered by injection or transdermal route (50.6% and 48.3%, respectively) and with low-medium or high-dose (64% and 36%, respectively). Most subjects (64%) had nor-

mal CTX levels, reflecting a controlled bone turnover. Compared to AFAB subjects with high CTX levels (23.6%), those with normal CTX levels were older (p=0.05) and tended to have lower phosphorus and creatinine levels (p=0.054 and p=0.059, respectively). Notably, testosterone administration by injection was more common in AFAB subjects with normal bone turnover than in those with increased bone turnover (57.9% and 28.6%, respectively p=0.02), as was the use of high-doses (43.9% vs 19%, respectively, p=0.04). High-doses was more prevalent in subjects treated with injection (69.8%) than in those with transdermal therapy (4.4%, p<0.0001). Multivariate analysis showed that both injection route and high-doses were associated with normal bone resorption (OR 0.08, 95%CI 0.009-0.698, p=0.02 and OR 0.2, 95%CI 0.06-0.764, p=0.02, respectively), even after adjustment for age, BMI and gonadectomy.

Conclusion. In AFAB subjects in GAHT, both injection therapy and high-dose of testosterone are associated with reduced bone turnover and, thus, may be protective for bone.

P49 PHENOTYPE OF PATIENTS WITH ADRENAL LESIONS IN MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1 AND COMPARISON ACCORDING TO DIFFERENT MUTATION STATUS

Laura Pierotti¹, Elisa Dinò¹, Simone Della Valentina¹, Chiara Sardella³, Paolo Piaggi², Anna Dal Lago¹, Elena Pardi¹, Maria Adelaide Caligo⁴, Angela Michelucci⁴, Claudio Marcocci³, Filomena Cetani³

¹Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Italy; ²Department of Information Engineering, University of Pisa, Italy; ³Unit of Endocrinology, University Hospital of Pisa, Italy;

⁴Laboratory of Molecular Genetics, University Hospital of Pisa, Italy

Background. Few data regarding adrenal involvement in multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) is currently available. We describe the characteristics of MEN1-associated adrenal lesions in a cohort of 185 patients with MEN1 syndrome and compare their prevalence among patients carrying or not pathogenic variants of the *MEN1* gene.

Methods. We retrospectively collected data of patients with familial and sporadic MEN1 referred to our outpatient clinic from 1997 to 2022.

We analyzed data of 185 patients (106 probands and 79 relatives). Sixty-two patients (33.5%) had adrenal lesions, of which 43 (23%) were adrenal tumor (bilateral in 6 patients) and 19 (10%) bilateral adrenal hyperplasia. Only threetumors were secreting-cortisol whereas the remaining were non-functioning. The average age at diagnosis of adrenal lesions was 46 years+13.9 (16-71) with a female to male ratio of 1.9:1.

We observed a significantly younger age at presentation in the familial than in the sporadic cohort both in

the whole cohort (49+11 vs 59+10, $p=0.004$) and in the index cases (45+10 vs 59+10, $p=0.004$). This difference was also observed between mutated and non-mutated patients in the whole cohort (42+11 vs 59+10, $p<0.0001$) and the index cases (45+10 vs 59+10, $p<0.0001$).

Adrenal lesions were present in 44 (32%) MEN1 mutation-positive patients and in 18 (37%) of MEN1 mutation-negative of the whole cohort ($p=0.42$). No difference was also observed in the probands cohort ($p=0.78$). Among the patients with adrenal lesions, 21 (34%) had the classical triad (primary hyperparathyroidism (PHPT), pituitary adenoma, pancreatic neuroendocrine tumors (pNET)), 38 (61%) two manifestations (28 PHPT and pituitary and 11 PHPT and pNET) and 3 (5%) had only one manifestation (PHPT).

Conclusions. We reported a prevalence of adrenal lesions of 33.5% with a significant younger age at presentation in familial than sporadic and in mutated than non-mutated patients.

P50 USO DELLA RADIOMICA SU IMMAGINI DEL RACHIDE LOMBARO DI TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA "OPPORTUNISTICA" PER PREDIRE LE FRATTURE VERTEBRALI IN SOGGETTI ESPOSTI A TERAPIA DI DEPRIVAZIONE ORMONALE

Simone Antonini^{1,2}, Flaminia Carrone^{1,2}, Riccardo Levi^{1,3}, Federico Garoli^{1,3}, Sara Piccini^{1,2}, Maria Francesca Birtolo^{1,2}, Rosalba Torrisi⁴, Walter Vena⁵, Antonio C. Bossi⁵, Alberto Zambelli^{4,1}, Paolo Zucali^{1,4}, Riccardo Barbieri⁶, Marco Grimaldi³, Andrea G. Lania^{1,2}, Letterio S. Politi^{3,1}, Gherardo Mazziotti^{1,2}

¹Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milan, Italy;

²Endocrinology, Diabetology and Andrology Unit, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy;

³Neuroradiology Unit, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy;

⁴Cancer Center, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy;

⁵Endocrinology, Humanitas Gavazzeni-Castelli, Bergamo, Milan, Italy;

⁶Department of Electronics, Information and Bioengineering, Politecnico di Milan, Italy

In letteratura è noto che le donne con carcinoma mammario e gli uomini con carcinoma prostatico in terapia di deprivazione ormonale (HDT) hanno un'alta incidenza di fratture, soprattutto vertebrali. In questi pazienti non disponiamo al momento di adeguati strumenti predittivi per stratificare il rischio fratturativo, in quanto esso è largamente indipendente dal dato densitometrico. Il nostro obiettivo è stato identificare features di radiomica (RFs) estratte da tomografia computerizzata (TC) "opportunistiche" che potessero correlare con il rischio fratturativo nei pazienti in HDT, per generare uno scoring system che includa dati di laboratorio, densitometrici e RFs. In questo studio preliminare riportiamo i risultati di radiomica ottenuti analizzando la TC lombare opportunistica di 122 soggetti (97 donne, 25 uomini; età mediana 69 anni) esposti a HDT per una

durata media di 60 mesi. L'end-point primario era valutare l'associazione delle RFs al basale con fratture vertebrali morfometriche incidenti durante un follow-up (durata mediana 29 mesi, range 20-67). Dopo correzione per sesso e età, 26 RFs ottenute dalle vertebre non fratturate sono state associate negativamente e 11 positivamente con fratture vertebrali durante il follow-up, tra cui Cluster Prominence (GLCM) [OR 0.198, 95% CI 0.046-0.853, $p=0.029$] e Cluster Shade (GLCM) [OR 0.242, 95% CI 0.067-0.872, $p=0.030$] con una area sotto la curva (AUROC) rispettivamente di 0.878 e 0.850, che è risultata maggiore rispetto a quella ottenuta misurando la densità minerale ossea (AUROC 0.550). In conclusione, il modello presentato di machine learning basato sulla radiomica su immagini TC mostra un alto potenziale nel predire eventi fratturativi in pazienti in HDTs.

P51 SEVERE POST-SURGICAL HYPOPARATHYROIDISM RESISTANCE TO CONVENTIONAL THERAPY IN PATIENT WITH GASTRIC BYPASS HISTORY: A CASE REPORT

Veronica Maria Demichelis^{1,2}, Giulia D'Angelo^{1,2}, Sara De Vincentis¹, Anna Ansaloni², Gisella Boselli³, Mario Bondi², Vincenzo Rochira^{1,2}, Bruno Madeo²

¹Unit of Endocrinology, Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; ²Unit of Endocrinology, Department of Medical Specialties, Ospedale Civile di Baggiovara, Azienda Ospedaliero-Universitaria of Modena, Italy; ³Dipartimento Aziendale Cure Primarie, Parma, Italy

In May 2009 a 64-year-old woman underwent total thyroidectomy for multinodular goiter. Despite the absence of parathyroids glands at the histological examination, she developed severe hypocalcemia soon after surgery. Unfortunately, in 2007 she had received a gastric bypass for weight decrease. For this reason, despite a treatment with massive oral calcium (6 gr/day) and calcitriol (2 mcg/day) supplementation, her calcium serum levels were never above 7 mg/dl and she developed hypocalcemic symptoms and signs, requiring hospitalizations for hypocalcemia and aggressive intravenous calcium supplementation with calcium gluconate in addition to oral therapy. Furthermore, thiazide diuretics were added in order to escape a malabsorption. To keep calcium serum levels within an acceptable range, 1-34PTH was started in 2009, initially 20 mcg once daily then twice. However, high doses of supplementation therapy (calcium carbonate 6 gr/day, calcitriol 3 mcg/day, hydrochlorothiazide 25 mg/

day) were regularly maintained and calcium levels improved only marginally (average 7.7 mg/dl). 1-34PTH was done in cycles of about 2 years until 2015 then she was treated only with supplementation therapy. In 2019 1-84PTH was started, initially 50 mcg/day up to 150 mcg/day. Moreover, we decided to switch calcitriol to calcifediol. With 1-84PTH we obtained the best calcium serum levels and integrative therapy has been significantly reduced. In 2020 we decided to switch 1-84PTH to biosimilar 1-34PTH (20 mcg/day). With sequential therapy with biosimilar 1-34PTH after 1-84PTH, calcium levels were in normal range also with very low integration (calcium carbonate 500 mg/day, calcifediol 6 gtt/die). The management of hypoparathyroidism in patients with gastric bypass history is not entirely clear and there are few cases in literature. We have described a rare case of severe hypoparathyroidism resistance to the conventional treatment based on calcium, calcitriol and thiazides.

P52 RISULTATI DI UNO SCREENING SULLA VALUTAZIONE DELLA DENSITOMETRIA MINERALE OSSEA NEI PAZIENTI ADULTI CELIACI AFFERENTI PRESSO L'AMBULATORIO DEDICATO PER L'OSTEOPOROSI

Domenico Maria Carlucci¹, Francesca Andreoli^{1,2}, Amedeo Tomasoni^{3,1}, Antonio Tottoli^{1,3}, Nicolina Savoldelli^{4,1}, Severo Cortini^{1,4}, Luisa Mazzoli^{4,1}, Luisa Baffelli^{1,4}, Anna Filippi^{4,1}, Antonella Martinelli^{1,4}, Amedeo Indriolo^{4,1}, Paola Cosimo^{1,4}

¹ASST-Valcamonica Amb. Fisiatrico, Esine-Bs, Italia; ²ASST-Valcamonica Direzione Medica Di Presidio Ospedale, Esine-Bs, Italia; ³ASST-Valcamonica Radiologia, Esine-Bs, Italy; ⁴ASST-Valcamonica Ssd Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, Esine-Bs, Italia

Introduzione. La celiachia è una malattia cronica autoimmune caratterizzata dal malassorbimento di nutrienti in seguito all'ingestione del glutine. Tale processo autoimmunitario cronico porta atrofia dei villi intestinali e quindi malassorbimento dei nutrienti. Può insorgere a qualsiasi età, con sintomi diversi e di diversa gravità; non essendo uno screening obbligatorio spesso rimane non diagnosticata per anni causando un malassorbimento intestinale di calcio e Vit D, i cui effetti collaterali più frequenti sono: osteopenia, osteoporosi, iperparatiroidismo secondario e osteomalacia, con rischio di fratture, non responsivi al trattamento.

Scopo. Valutare la densità minerale ossea, BMD, e i parametri biochimici del metabolismo osseo nei pazienti adulti celiaci diagnosticati tardivamente non responsivi al trattamento.

Materiali e Metodi. Studiati 500 pazienti osteoporotici, a dieta libera, nell'anno 22/giugno 23; selezionati 20 pazienti di entrambi i sessi, che lamentavano sintomi gastrointestinali, astenia, anemia e avevano una familia-

rità alla MC. In base al sospetto clinico di appartenenza ad un gruppo a rischio, è stato eseguito come primo step il dosaggio sierologico degli anticorpi anti TG2 e delle IgA, e solo nei positivi è stato eseguito il dosaggio sierologico degli EMA. Valutati i parametri biochimici, marcatori del turnover osseo ed eseguita una densitometria ossea. Tutti erano in trattamento con bisfosfonati, supplementazione di vit D e calcio citrato.

Risultati. 5 pazienti presentavano un dosaggio degli autoanticorpi non significativo per MC. Negli altri 15 la calcemia media, la calciuria e la vit D 25 (OH) erano inferiori, ma il PTH sierico e i marcatori del turnover osseo erano significativamente più alti rispetto ai paz. osteoporotici trattati compensati. La BMD era patologica oscillando tra valori osteopenici e osteoporotici.

Conclusioni. Il trattamento ritardato con una dieta priva di glutine influisce sulla BMD e sul rischio di fratture; nei pazienti non responsivi al trattamento osteoporotico è fondamentale diagnosticare e curare tempestivamente la MC.

P53 CLINICAL CHARACTERISTICS OF MALIGNANT PHOSPHATURIC MESENCHYMAL TUMOR CAUSING TUMOR INDUCED OSTEOMALACIA

Veronica Abate¹, Anita Vergatti¹, Gianpaolo De Filippo², Ciro Menale¹, Lanfranco D'Elia¹, Domenico Rendina¹

¹Department of Clinical Medicine and Surgery, University of Naples "Federico II", Napoli, Italy;

²Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Robert-Debré, Service d'Endocrinologie-Diabétologie, Paris, France

Purpose. Tumor induced osteomalacia (TIO) is a rare paraneoplastic syndrome usually caused by over-secretion of Fibroblast Growth Factors 23 (FGF23) by phosphaturic mesenchymal tumour (PMT). PMT are usually benign neoplasms but some of them show malignant characteristics. Aim of this study was to compare the clinical characteristics of benign and malignant PMT inducing TIO.

Methods. On 31st March 2023, we performed a systematic review with individual patients data analysis in Medline, Google Scholar, Google book, and Cochrane Library using the terms: "tumor induced osteomalacia," "oncogenic osteomalacia", "hypophosphatemia", with no language restrictions and according to Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses criteria.

Results. Overall, we collected data from 837 TIO patients in which the diagnosis of benign and malignant PMT was specified. Of them, 89 were affected by malignant PMT and 748 by benign PMT. Patients with malignant PMT were younger and presented more frequently bone pain, functional impairment, and bone deformities. The malignant PMT showed higher values of intact FGF23 and a higher mortality rate.

Conclusion. The study results identify the clinical characteristics of patients with malignant TIO, permitting the early identification of PMT patients at increased risk of malignancy. This may significantly improve the diagnostic approach to disease. Further experimental studies are mandatory to clarify the FGF23 role in the pathogenesis of malignancy in PMT.

P54 ADERENZA TERAPEUTICA DEL PAZIENTE ANZIANO AL TRATTAMENTO DELLA FRAGILITÀ OSSEA INTEGRATO CON TERAPIA OCCUPAZIONALE

Ferdinando D'Amico¹, Rosetta Grasso², Rossella D'Amico³

¹Struttura Assistenziale Residenziale Patti - Scuola Medicina Università Studi Messina, Patti Messina, Italia;

²Unità Operativa Complessa Geriatria PO Patti ASP Messina, Patti Messina, Italia;

³Unità Operativa Medicina Riabilitativa IRCCS Oasi Troina, Troina Enna, Italia

Obiettivo. Lo studio clinico ha valutato la efficacia della aderenza terapeutica al farmaco Denosumab di pazienti anziani nel trattamento della fragilità ossea integrato con terapia occupazionale.

Metodi. Sono stati studiati pazienti anziani di età > 75 anni: 43 donne (età media 83 +4 anni) e 14 uomini (età media 85+3 anni) con Osteoporosi femorale T-Score <-4. In 34 donne - 6 uomini sono state rilevate n. 1-2 fratture vertebrali in Classificazione Genant 2-3. Ai soggetti studiati è stata assegnata terapia con farmaco Denosumab 60 mg a intervalli di 6 mesi - Colecalciferolo 50.000 UI a intervalli di 30 giorni.

Il disegno dello studio prevedeva a T0-T24-T48:

- 1) Densitometria Ossea DEXA vertebrale-femorale;
- 2) Esame Radiologico della Colonna vertebrale dorsale-lombare-sacrale.

Il disegno dello studio prevedeva a intervalli di 6 mesi:

- 1) Esami Ematici >Esame Emocromocitometrico-Protidogramma-Calcio-Vitamina D-Paratormone-Acido urico-TSH-Transaminasi-Fosfatasi alcalina- Creatinina;
- 2) Valutazione Multidimensionale (MMSE-GDS-ADL-IADL-CIRS);
- 3) Numerical Rating Scale;
- 4) Tinetti balance and gait Scale.

Risultati. Tra gli indicatori monitorati sono stati considerati a T0:

- 1) Geriatric Depression State: depressione lieve nel 40.5% dei soggetti (p<0.05), depressione grave nel 53.6 % dei soggetti (p<0.05);
- 2) Numerical Rating Scale: dolore moderato nel 25.6 dei soggetti (p<0.01), dolore severo nel 74.4% dei soggetti (p<0.01);
- 3) Tinetti balance and gait Scale: punteggio medio 10 (rischio alto di caduta) nel 83.8 % dei soggetti (p<0.5), punteggio medio 1 (non deambulazione) nel 16.2% dei soggetti (p<0.5).

È stato integrato un progetto di Terapia Occupazionale per potenziare il recupero della autonomia istruendo i pazienti anziani a:

- 1) svolgere spostamenti corretti nel letto;
- 2) scendere dal letto;
- 3) facilitare uso di ausili per la deambulazione;
- 4) utilizzare le scale;
- 5) mobilitare gli arti inferiori con esercizi attivi mirati al recupero del movimento;
- 6) allenare la forza per la prevenzione della perdita di massa muscolare.

A T24 sono stati evidenziati:

- 1) Geriatric Depression State: depressione lieve nel

- 65.7% dei soggetti ($p < 0.05$), depressione grave nel 24.3 % dei soggetti ($p < 0.05$);
- 2) Numerical Rating Scale: dolore lieve nel 23.9% dei soggetti ($p < 0.01$), dolore moderato nel 48.1% dei soggetti ($p < 0.01$), dolore severo nel 16.6% dei soggetti ($p < 0.01$);
 - 3) Tinetti balance and gait Scale: punteggio medio 14 (rischio alto di caduta) nel 73.1 % dei soggetti ($p < 0.5$), punteggio medio 1 (non deambulazione) nel 6.9% dei soggetti ($p < 0.5$).
- A T48 sono stati evidenziati:
- 1) Geriatric Depression State: depressione lieve nel 69.3% dei soggetti ($p < 0.05$), depressione grave nel 24.7 % ($p < 0.05$);
 - 2) Numerical Rating Scale: dolore lieve nel 37.3% dei soggetti ($p < 0.01$), dolore moderato nel 28.1% dei soggetti ($p < 0.01$), dolore severo nel 9.5% dei soggetti ($p < 0.01$);
 - 3) Tinetti balance and gait Scale: punteggio medio 21 (rischio basso di caduta) nel 86.5 % dei soggetti

($p < 0.5$), punteggio medio 10.7 (rischio alto di caduta) nel 7.6% dei soggetti ($p < 0.5$).

Negli anziani studiati è stato evidenziato a T0: punteggio medio di MMSE = 19.5; indice medio di comorbilità = 3 - indice medio di severità di comorbilità = 2.23. A T24-T48 in tutti i pazienti anziani è stato valutato, con esame radiologico della Colonna vertebrale dorsale-lombare-sacrale, che non si erano verificate fratture vertebrali di diagnosi nuova. A T48 la Densitometria ossea DEXA evidenziava T-Score femorale con valore medio - 2.9.

Conclusioni. Lo studio clinico ha rilevato in pazienti anziani con Osteoporosi femorale l'incidenza di fratture vertebrali. Sono stati valutati gli indicatori di fragilità depressione- dolore- caduta che sono stati monitorati dopo trattamento con farmaco Denosumab integrato a Terapia occupazionale, evidenziando la efficacia della aderenza terapeutica nella variazione di gravità degli indicatori suddetti combinata con il miglioramento della qualità di vita.

P55 HEPATITIS C-ASSOCIATED OSTEOSCLEROSIS (HCAO): A NOVEL CASE REPORT WITH LONG-TERM FOLLOW-UP

Francesca Zanchetta, Gaetano Paride Arcidiacono, Marco Onofrio Torres, Alberta Cecchinato, Martin Diogo, Mor Peleg Falb, Carlo Poci, Stefania Sella, Sandro Giannini
Clinica Medica 1, Department of Medicine, University of Padua, Italy

Background. Hepatitis C-associated Osteosclerosis (HCAO) is a rare disorder that affects a small fraction of individuals with hepatitis C virus (HCV) infection. This condition is characterized by severe bone pain, typically affecting the appendicular skeleton, elevated bone mineral density (BMD) and abnormal increase in bone formation markers.

Case Presentation. In March 2003, a 55-year-old woman was referred to our Department due to severe musculoskeletal pain affecting both upper and lower limbs, walking limitation, which had begun two years earlier. She never reported skeletal diseases and bone fractures before. In 1980, after receiving blood transfusions due to pregnancy-related bleeding, she developed a transient episode of jaundice; in 1992 a liver biopsy led to a diagnosis of active chronic hepatitis with anti-HCV antibodies positivity. In 2003 blood test showed mild elevation in alanine aminotransferase and significant increases in total and bone alkaline phosphatase (ALP), detecting high HCV-RNA levels. Radiographs revealed

diffuse bone thickening throughout the skeleton. Lumbar spine T-score was +3.3 and total hip T-score was +6.2. A bone scan revealed diffuse enhanced tracer uptake, particularly in long bones. After excluding inherited or other acquired causes of osteosclerosis, a diagnosis of HCAO was established. The patient received a single intravenous dose of pamidronate, resulting in a mild yet transient benefit. Then, antiviral treatment was initiated, and HCV-RNA was negative after one year. In the subsequent 17-year follow-up period, she experienced gradual pain resolution, normalization of ALP levels, progressive reduction in BMD and decreased bone thickening on radiographs.

Discussion and Conclusions. HCAO, although a rare complication of HCV infection, should be considered among these patients with increased bone mass. Our case confirms the potential correlation between HCV viral infection and osteoblast stimulation and subsequent osteosclerosis. Use of antiviral therapy may contribute to the regression of HCAO.

P56 STUDIO LONGITUDINALE SULL'EFFETTO DEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO SULLA DENSITÀ MINERALE OSSEA E LE FRATTURE NEI PAZIENTI AFFETTI DA SARCOIDOSI

Antonella Al Refaie¹, Caterina Mondillo¹, Alessandro Versienti¹, Giuditta Manasse¹, Leonardo Baldassini¹, Paolo Cameli², Elena Bargagli², Stefano Gonnelli¹, Carla Caffarelli¹

¹UOC Medicina Interna e della Complessità, Dipartimento di Scienze mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena, Italia;

²UOC Malattie Respiratorie e Trapianto Polmonare, Dipartimento di Scienze mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena, Italia

I pazienti affetti da sarcoidosi hanno un' aumentata prevalenza di osteoporosi con un conseguente incremento del rischio fratturativo a livello del rachide dorsale.

Scopo dello studio è stato quello di valutare la prevalenza dell'osteoporosi al basale ed al follow up in pazienti affetti da sarcoidosi in trattamento farmacologico per l'osteoporosi (fOP).

Sono stati studiati 40 pazienti (51.71±12.39 anni) in trattamento con supplementi di calcio e vitamina D (sCaD) e 36 pazienti (53.23±11.46 anni) in trattamento da più di 5 anni con fOP e sCaD. Abbiamo misurato la BMD a livello lombare (BMD-LS) ed a livello femorale (collo femorale: BMD-FN, femore totale: BMD-FT) al basale ed al follow up e valutata la presenza di fratture.

I pazienti in trattamento con fOP presentavano valori densitometrici compatibili con osteoporosi e osteopenia significativamente aumentati rispetto al gruppo sCaD (25% e 61.1% vs 18% e 36.8%, rispettivamente).

Inoltre, il 30% dei soggetti fOP avevano una storia di fratture, mentre tra i pazienti sCaD solo il 10%. I pazienti fOP hanno mostrato un incremento di BMD-LS (+3.7%) e di BMD-TH (+1.2%) al follow up rispetto al basale e stabilità a livello di BMD-FN. Come atteso, nel gruppo sCaD vi era 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-LS. Il gruppo fOP nel corso del follow up presentava solo una frattura di femore da trauma efficiente, mentre i pazienti sCaD presentavano 2 nuove fratture a livello vertebrale, una omerale ed una del bacino.

L'utilizzo di fOP è 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.

P57 INADEGUATA ASSUNZIONE DI CALCIO NELLA DIETA IN PAZIENTI CON OSTEOPOROSI SECONDARIA ALLA TERAPIA ENDOCRINA ADIUVANTE

Francesca Firmani, Claudio Gianfelice, Sofia Sabatelli, Gianmaria Salvio, Giancarlo Balercia, Gilberta Giacchetti

Clinica di Endocrinologia Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, Ancona, Italia

Un'adeguata assunzione di calcio con la dieta è essenziale per la salute delle ossa. Pochi sono i dati sull'introito di calcio con la dieta in pazienti con osteoporosi secondaria. Lo scopo dello studio è stato di valutare l'assunzione di calcio con la dieta in pazienti con osteoporosi secondaria, in particolare su donne in terapia endocrina adiuvante (AET) per il cancro al seno (BC). Sono stati arruolati prospetticamente 60 con osteoporosi secondaria (52 F, 8 M, età media 61±11 anni) giunti per la prima volta nel nostro ambulatorio. 39 (65%) erano donne in AET per BC. L'assunzione di calcio nella dieta è stata valutata con un questionario sulla frequenza alimentare di 7 giorni derivato dalla International Osteoporosis Foundation (IOF) focalizzato specificamente sull'assunzione di calcio.

L'apporto alimentare di calcio è risultata inadeguata (910±370 mg/giorno), senza alcuna differenza correlata al sesso. Le pazienti in AET per BC, presentavano

riduzione della densità minerale ossea (80% osteopenia, 20% osteoporosi, T-score lombare -1,7±1,1 DS, T-score totale dell'anca -1,4±1,1 DS, T-score del collo del femore -1,4±0,9 DS) e il 30% aveva una storia di frattura da fragilità maggiore o minore. Nessuna era in terapia farmacologica per l'osteoporosi, ma assumevano supplementi di vitamina D. L'assunzione di calcio con la dieta nelle donne con BC in AET era di 854±345 mg/die, la più bassa tra le altre forme secondarie di osteoporosi.

I pazienti con osteoporosi secondaria dovrebbero essere più sensibilizzati ad aumentare l'apporto di calcio con la dieta. Occorre prestare attenzione soprattutto alle donne BC in terapia AET, che hanno un alto rischio di frattura e dovrebbero quindi essere incoraggiate a consumare latticini selezionati (quelli a basso contenuto di grassi e fermentati, poiché studi recenti hanno dimostrato una relazione inversa tra loro e il rischio BC) e/o calcio alternativo a fonti alimentari.

P58 EFFICACIA E SICUREZZA NELL'USO DEL ROMOSUZUMAB IN DONNE IN POST-MENOPAUSA CON OSTEOPOROSI SEVERA AD ALTO RISCHIO DI FRATTURA IN UNA CASISTICA AMBULATORIALE DELLE MARCHE

Antonella Farina, Elisa Pingiotti, Giuseppe Pio Martino, Giuseppina Bitti, Stefano Angelici
UOC Medicina Interna, Fermo, Italy

Scopo dello Studio. Valutare efficacia e sicurezza dell'utilizzo del Romosozumab (Evenity 210 mg sc/28 giorni) in donne in post-menopausa con osteoporosi severa ad alto rischio di frattura in una casistica ambulatoriale delle Marche (1, 2). Valutazione di pazienti trattati in "real life" presso un centro reumatologico delle Marche (Ambulatorio Reumatologico c/o UOC di Medicina Interna di Fermo).

Materiali e Metodi. Analisi retrospettiva su donne in post-menopausa affette da osteoporosi severa ad alto rischio di frattura in terapia con Evenity 210 mg sc/28 giorni in associazione con calcio e vitamina d3. Al basale sono stati registrati i dati demografici, la durata di malattia, le comorbidità, e le precedenti terapie. Al basale, a tre mesi e a sei mesi è stata fatta la raccolta delle seguenti variabili: ipocalcemia, dosaggio di vit d3, CTX, nuove fratture, complicanze cardiache (valutazione ecocardiografica), eventi cerebrovascolari; controlli della PA, dosaggio del colesterolo, astensione dal fumo, densitometria ossea basata sul metodo R.E.M.S. (Radiofrequency Echographic MultiSpectrometry). Per ciascun paziente sono stati registrati gli eventi avversi ed eventuale sospensione della terapia per inefficacia o intolleranza.

Risultati. N. 6 pazienti sono stati inclusi nell'analisi retrospettiva con un follow up mediano di sei mesi. Lo

studio ha dimostrato il tasso di mantenimento è del 85% a sei mesi di tutti i pazienti che hanno effettuato la terapia con romosozumab mantenendo normali valori di calcemia, vit d3, CTX, un quadro di miglioramento dei valori densitometrici ossei col metodo REMS nel 50% (n. 3 pazienti) dei pazienti esaminati e una stabilità degli stessi valori nell'altro 50% (n.3 pazienti); esame ecocardiografico con valori normali della FE senza episodi di insufficienza cardiaca. A sei mesi rimane in terapia 85% dei pz (n. 1 sospeso per intolleranza). La terapia è stata ben tollerata ed efficace; si segnala malessere generale e astenia in prossimità della terapia eseguita con una sola paziente.

Conclusioni. I dati raccolti nell'utilizzo del romosozumab nelle donne in post-menopausa affette da osteoporosi ad alto rischio di frattura, nella nostra casistica marchigiana, dimostrano un ottimo tasso di mantenimento e sicurezza a sei mesi. I dati raccolti sono limitati dall'esiguo numero di pazienti coinvolti, ma ulteriori valutazioni morfologiche sono in programma per dimostrare la validità di questa nuova terapia per l'osteoporosi.

Bibliografia

1. McClung MR, et al. N Engl J Med. 2014; 370: 412-20
2. Saag KG, et al. N Engl J Med. 2017; 377: 1417-27.

P59 EFFICACIA, ADERENZA E TOLLERABILITÀ DEL BIOSIMILARE DELLA TERIPARATIDE VERSUS LA MOLECOLA ORIGINATOR

Laura Tafaro¹, Caterina Corcione¹, Massimiliano Rocchietti March¹, Antonio Martocchia¹, Antonio Devito², Luciano De Biase¹

¹Sapienza Università di Roma, Italia; ²Ospedale San Pietro FBR, Roma, Italia

Nel 2019 a seguito della scadenza del brevetto del farmaco originator di Teriparatide è entrato in commercio il biosimilare della teriparatide, autorizzato dall'EMA con le stesse indicazioni dell'originale valide per la nota 79. L'obiettivo del seguente studio è quello di confrontare i livelli di efficacia, aderenza e tollerabilità delle due diverse molecole.

Sono stati reclutati retrospettivamente 172 pazienti (di cui il 95.3% di sesso femminile e il 4.7% di sesso maschile), di età media pari a 69.9 anni (ds 8.9), afferenti all'ambulatorio Osteoporosi e fratture dell'AOU Sant'Andrea. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi, omogenei per età e sesso: il gruppo 1 (97 pazienti) ha ricevuto il biosimilare, mentre il gruppo 2 (75 pazienti) la molecola originator. Tutti i pazienti sono stati valutati a 6, 12, 18 e 24 mesi per quanto concerne i livelli di calcemia, indicativi della tollerabilità, mentre l'efficacia dei due

farmaci è stata valutata tramite il confronto dei valori T-score in 3 diversi siti al basale (T0) e alla fine del trattamento (T4). Infine è stata confrontata l'aderenza al trattamento dei due gruppi i due gruppi tramite il rilievo dei drop out nel corso dei 24 mesi di terapia.

L'analisi dei dati evidenzia che non c'è differenza statisticamente significativa tra i due gruppi per quanto concerne l'efficacia (p>0.05), la tollerabilità (p>0.05) e l'aderenza al trattamento (91,8% nel gruppo 1 vs 93,2% nel gruppo 2).

In conclusione, il biosimilare della Teriparatide rappresenta una valida alternativa terapeutica alla molecola originator nel trattamento dell'osteoporosi severa. Il *bone specialist* potrà scegliere il farmaco che prospetta la migliore aderenza per maneggevolezza del device e per la presenza di servizi di supporto al paziente erogati insieme al farmaco.

P60 DENOSUMAB VS. TERIPARATIDE AND ROMOSUZUMAB FOR OSTEOPOROSIS: COMPARATIVE EFFECTIVENESS ON DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH RHEUMATIC AND MUSCULOSKELETAL DISEASES

Anna Cuberli¹, Chiara Ceolin², Andrea Doria¹, Alessandro Giollo¹

¹UOC Reumatologia - Università degli Studi di Padova, Italia;

²UOC Geriatria - Università degli Studi di Padova, Italia

Background. Denosumab, teriparatide, and romosozumab are effective pharmacologic options for the treatment of severe osteoporosis that induce bone remodeling by different mechanisms. Denosumab, for example, affects the signal transduction pathway of RANKL, a molecule with a known immunomodulatory effect. These drugs may therefore affect disease activity in rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs).

Objective. To compare 6-month disease activity changes between denosumab and teriparatide/romosozumab treated patients diagnosed with RMDs.

Methods. This retrospective analysis included osteoporosis patients with baseline and 6-month disease activity scores treated with denosumab or teriparatide/romosozumab. Disease activity was measured on a 4-point scale (0 remission, 1 low, 2 moderate, 3 severe). Linear mixed effects models compared changes in disease activity between groups, accounting for repeated measures.

Results. Thirty patients with RMDs were included (18 denosumab, 12 teriparatide/romosozumab). The most frequent diagnosis was rheumatoid arthritis (38.9% vs. 25.0%, respectively). Baseline mean disease activity was similar between groups (denosumab 1.78, teriparatide/romosozumab 1.75). Patients in both groups also had a comparable high fracture risk (*Table 1*), with a mean (SD) FRAX 10-year fracture risk of 18.2% (8.9) and 16.7% (7.1), respectively. At 6 months, mean activity decreased in both groups, with a numerically larger reduction for teriparatide/romosozumab (-0.83) versus denosumab (-0.45). However, there was no statistically significant difference between groups ($p=0.12$).

Conclusions. In this small retrospective study, no significant differences in 6-month disease activity changes were observed between denosumab and teriparatide/romosozumab treated osteoporosis patients. Larger prospective studies are needed to better understand the comparative effectiveness of these agents.

Table 1 Baseline characteristics.

	Denosumab (n=18)	Teriparatide/Romosozumab (n=12)	Total (n=30)
Age (years), mean (SD)	72.8 (8.2)	70.3 (7.9)	71.8 (8.0)
Female, n (%)	16 (88.9%)	8 (66.7%)	24 (80.0%)
Weight (kg), mean (SD)	65.2 (10.3)	63.4 (8.9)	64.5 (9.7)
Prior bisphosphonate use, n (%)	14 (77.8%)	7 (58.3%)	21 (70.0%)
Lumbar spine BMD (g/cm ²), mean (SD)	0.83 (0.12)	0.79 (0.09)	0.81 (0.11)
Femoral neck BMD (g/cm ²), mean (SD)	0.72 (0.09)	0.69 (0.08)	0.71 (0.09)
Glucocorticoid use, n (%)	6 (33.3%)	3 (25.0%)	9 (30.0%)
Glucocorticoid dose (mg/day prednisone), mean (SD)	5.8 (1.2)	6.5 (2.1)	6.1 (1.6)
FRAX 10-year fracture risk, mean (SD)	18.2 (8.9)	16.7 (7.1)	17.6 (8.2)
DeFRA 10-year fracture risk >20%, n (%)	15 (83.3%)	10 (83.3%)	25 (83.3%)
Prior vertebral fractures, n (%)	12 (66.7%)	8 (66.7%)	20 (66.7%)
Number of vertebral fractures, mean (SD)	2.8 (1.9)	3.1 (2.3)	2.9 (2.1)
Prior non-vertebral fracture, n (%)	5 (27.8%)	3 (25.0%)	8 (26.7%)
Prior hip fracture, n (%)	2 (11.1%)	1 (8.3%)	3 (10.0%)

P61 IL TRATTAMENTO PRECOCE CON ZOLEDRONATO NORMALIZZA IL TURNOVER OSSEO, GUARISCE LA LESIONE OSTEOLITICA E ARRESTA LA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA OSSEA DI PAGET IN UN PORTATORE DELLA MUTAZIONE PFN1 DA 17 ANNI

Filippo Pirrotta¹, Guido Cavati¹, Christian Mingiano¹, Domenico Rendina², Vito Guarnieri³, Barbara Lucani¹, Luigi Gennari¹, Daniela Merlotti⁴

¹Dipartimento di Medicina e Neuroscienze, Università di Siena, Policlinico le Scotte, Siena, Italia;

²Dipartimento di Clinica Medicina e Chirurgia, "Federico II" Università di Napoli, Italia;

³Divisione di Genetica Medica, Fondazione IRCCS, Casa di Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italia;

⁴Dipartimento di Scienze Mediche, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italia

Le mutazioni nel gene PFN1, che codifica per la profilina-1, sono state recentemente descritte in casi di malattia ossea di Paget poliostotica a esordio precoce sia nei caucasici che negli asiatici. Nel 2020, abbiamo descritto una mutazione frameshift D107Rfs*3 in PFN1 (che causa il troncamento della parte C-terminale della proteina) in un ampio albero genealogico PDB con 8 membri affetti, in 3 generazioni.

Tutti i pazienti presentavano una forma di PDB avanzata, severa, ad esordio precoce e autosomica dominante che portava a complicanze quali evidenti deformità ossee, osteoartrite precoce e fratture. Come caratteristica radiologica peculiare, tutti i pazienti affetti di questo pedigree mostravano iperostosi del cranio e perdita di densità ossea nella regione frontale con perdita parziale della tavola esterna, associata ad un modello a chiazze di assorbimento del tracciante a livello della regione frontale alle scintigrafie ossee.

Inoltre, in una percentuale maggiore di casi è stata descritta una risposta inferiore agli aminobifosfonati che

richiedono infusioni multiple ogni 1-3 anni per controllare il dolore osseo e ottenere una remissione biochimica a lungo termine.

Quando abbiamo esteso l'analisi genetica ai membri della quarta generazione, abbiamo identificato una donna di 17 anni portatrice della mutazione, che alle analisi biochimiche e radiologiche presentava un aumento del turnover osseo e un iniziale processo osteolitico a livello tibiale, insieme a iperostosi del cranio, altamente suggestive per PDB.

Come gli altri membri della famiglia, la paziente è stata trattata con una singola infusione endovenosa di zoledronato, che ha portato ad una rapida normalizzazione della fosfatasi alcalina (ALP). A 2,5 anni dall'infusione l'ALP totale è rimasta entro il range di normalità, mentre ALP ossea e CTX sono rimaste lievemente al di sopra del range di normalità. Inoltre un controllo radiologico ha documentato la completa regressione della lesione tibiale ed un miglioramento dell'iperostosi del cranio.

P62 OSTEOPOROSI SEVERA, RISCHIO IMMINENTE DI FRATTURA E MODALITÀ DI TRATTAMENTO ANTIFRATTURATIVO: RISULTATI DELLO STUDIO SOS-GISMO

Guido Cavati¹, Daniela Merlotti², Giulia Letizia Mauro³, Elisa Cairoli⁴, Bruno Frediani¹, Salvatore Minisola⁵, Maria Dea Tomai Pitinca², Vincenzo Vinicola⁶, Luca Pietrogrande⁷, Giovanni Adami⁸, Maurizio Mazzantini⁹, Luis Severino Martin Martin¹⁰, Fabio Vescini¹¹, Giorgio Gandolini¹², Agostino Gaudio¹³, Giovanni Minisola¹⁴, Stefano Gonnelli¹, Luciano Tei¹⁵, Iacopo Chiodini¹⁶, Luigi Gennari¹, Ranuccio Nuti¹

¹Dipartimento di Medicina e Neuroscienze, Università di Siena, Policlinico le Scotte, Siena, Italia; ²Dipartimento

di Scienze Mediche, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italia; ³Dipartimento di Chirurgia, Oncologia e Stomatologia, Università di Palermo, Italia; ⁴Unità delle Malattie del Metabolismo Osseo e del Diabete, Laboratorio di ricerca metabolica ed endocrinologia, Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Milano, Italia;

⁵Dipartimento di Scienze cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Università la Sapienza, Roma, Italia; ⁶Fondazione Santa Lucia IRCCS, Roma, Italia; ⁷Dipartimento di Scienze della Salute, Azienda Socio Sanitaria Territoriale Santi Paolo e Carlo, Università di Milano, Italia; ⁸Unità di Reumatologia, Università di Verona, Italia;

⁹Unità di Reumatologia, Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, Università di Pisa, Italia;

¹⁰Ospedale di Velletri, Roma, Italia; ¹¹Unità di Endocrinologia e Metabolismo, Ospedale Università S.M. Misericordia, Udine, Italia; ¹²Centro Reumatologia, IRCCS Santa Maria Nascente, Fondazione Don Gnocchi ONLUS, Milano, Italia;

¹³Dipartimento di medicina clinica e sperimentale, Università di Catania, Italia; ¹⁴Fondazione San Camillo-Forlanini, Roma, Italia; ¹⁵Gruppo Italiano Studio Malattie Metabolismo Osseo (GISMO), Roma, Italia; ¹⁶Ospedale Niguarda Cà Granda, Dipartimento di Biotecnologie e Medicina Traslazionale, Università di Milano, Italia

L'osteoporosi severa è definita da valori di Tscore < -2.5 associati a 1 o più fratture da fragilità. Tale definizione non riflette interamente lo spettro di gravità della malattia che prevede un aumento variabile del rischio di frattura. Nel 2022 il GISMO ha promosso un'indagine sul trattamento dell'osteoporosi in pazienti ambulatoriali

specificamente rivolto alle categorie ad elevato rischio di frattura (studio SOS). Durante lo studio sono stati raccolti i dati di 657 pazienti in trattamento o precedentemente trattati con farmaci attivi sul metabolismo osseo. Di questi 339 (52%) presentavano un quadro di osteoporosi severa e 217 (33%) avevano riportato

Table 1

		Bisfosfonati orali	Zoledronato	Denosumab	Teriparatide	Altre Terapie*
OP Severa	SÌ	20%	4%	41%	32%	3%
	NO	39%	6%	29%	10%	16%
Imminente rischio di frattura	SÌ	24%	4%	31%	37%	4%
	NO	29%	6%	38%	15%	12%

(*): Farmaci non in Nota 79

Table 2

Indicazione a terapia anabolica di prima scelta #	Bisfosfonati orali	Zoledronato	Denosumab	Teriparatide	Altre Terapie*
Nessuna	47%	9%	24%	1%	19%
≥3 fratture	7%	1%	52%	39%	1%
T-score<-4 + ≥1 frattura	19%	1%	35%	44%	1%
≥1 frattura + terapia CS	5%	14%	52%	29%	-
Nuova frattura durante terapia in Nota79 ≥12 mesi	20%	3%	32%	45%	-

(#): Prevenzione secondaria in pazienti con pregressa frattura vertebrale o femorale; (*): Farmaci non in Nota 79

un evento fratturativo entro l'anno precedente, rientrando pertanto nella categoria "a rischio imminente di frattura". In quest'ultimo gruppo il 70% presentava un quadro di osteoporosi severa prima della recente frattura (vs. il 36% nel resto della casistica). Un discreto numero di pazienti ad imminente rischio di frattura non risultava in terapia (23%), mentre la maggior parte dei pazienti con osteoporosi severa riceveva trattamento (88%). Come riportato in *tabella 1*, in entrambe le categorie di rischio si registrava un incremento dell'utilizzo di terapia anabolica rispetto alla classica terapia con aminobisfosfonati. Vi era inoltre un incremento dell'uso di Denosumab nel gruppo con osteoporosi

severa. Nella *tabella 2* sono riportati i trattamenti nei soggetti nei quali era possibile l'utilizzo della terapia anabolica come prima scelta (secondo i criteri della nota 79). Come si può notare in tale gruppo si registrava un significativo incremento dell'utilizzo del teriparatide soprattutto nei pazienti con Tscore<-4 e ≥ 1 frattura o in pazienti con nuova frattura in corso di terapia antiassorbitiva. L'utilizzo di Denosumab risultava invece prevalente nei pazienti con 3 o più fratture e nei pazienti fratturati in terapia corticosteroidica. Tali dati suggeriscono comunque la necessità di una ulteriore ottimizzazione della terapia antifratturativa per determinate categorie di rischio.

P63 NGS SEQUENCING UNVEILS NOVEL POSSIBLE CAUSATIVE VARIANTS IN GENES ASSOCIATED TO BONE FRAGILITY

Vito Guarnieri¹, Francesco Brancati^{2,3}, Mauro Celli⁴, Cristina Eller-Vainicher⁵, Maria Felicia Faienza⁶, Thomas Foiadelli⁷, Flavia Pugliese⁸, Dora Varvara⁹, Giulia Vinci¹⁰, Marco Castori¹

¹Division of Medical Genetics, Fondazione Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italy;

²Department of Life, Health and Environmental Sciences, University of L'Aquila, Italy;

³San Raffaele IRCCS, Rome, Italy; ⁴Rare Bone Disease Center, Department of Pediatrics AOU Policlinico Umberto I, Sapienza University of Rome, Italy; ⁵SC Endocrinology, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; ⁶Pediatric Section, Department of Precision and Regenerative Medicine and Ionian Area, University of Bari "Aldo Moro", Bari, Italy; ⁷Pediatric Clinics, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italy;

⁸Unit of Endocrinology, Fondazione IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo, Italy;

⁹UOC Laboratory of Medical Genetics, P.O Vito Fazzi, Lecce, Italy; ¹⁰Specialty School in Medical Genetics, University of Turin, Italy

Bone fragility (BF) and low bone mass (LBM) are common in the general population, with variable, sometimes overlapping, clinical presentation. Instead, although Osteogenesis Imperfecta (OI) is the most common Mendelian BF/LBM form, pathogenic variants can be present in non-collagenous genes in cases mimicking OI at the onset, thus representing a diagnostic challenge for the clinician. Here we present our experience of the last 5 years and show how the NGS is suitable to solve cases with overlapping phenotype through a multiple differential diagnoses.

In the years 2018-2023, 313 subjects with initial diagnosis of OI/BF/osteoporosis were analyzed by a dedicated NGS panel including more than 90 genes involved in metabolism disorders or causing the most common/rare bone/collagen diseases.

Of 190 cases with diagnosis of OI, 74 resulted negative, in 99 a variant of the COL1A1 (58 PLP, 12 VUS) and

COL1A2 (20 PLP, 9 VUS) genes and in 18 (2 PLP, 16 VUS) a variant in autosomal recessive OI genes were identified. Of 123 cases with diagnosis of BF/osteoporosis, 86 resulted negative and 12 carried a variant of the COL1A1/2 genes (3 PLP and 3 VUS each). Interestingly, 2 cases of hidden hypophosphatasia were also revealed and novel PLP (nr 3) and VUS (nr 12) variants were found in WNT1 and LRP5 genes, in early onset osteoporosis cases.

Out of 313 cases, 91 (29%) received a definitive diagnosis, while in 51 (17%) the presence of a VUS might suggest a more strict clinical follow up. NGS confirms to represent the gold standard approach to unravel cases with overlapping phenotypes, allowing a timely diagnosis, for a prompt medical treatment. The level of benignity/pathogenicity of a VUS remains the main dilemma for the clinician, and requires further familial segregation analysis and/or *ad hoc* functional assays.

P64 INTESTINAL PERFORATION ASSOCIATED WITH SEVERE HYPERCALCEMIA IN A PATIENT WITH PRIMARY HYPERPARATHYROIDISM: A CASE REPORT

Stella Pigni^{1,2}, Simona Jaafar^{1,2}, Elisabetta Lavezzi², Paolo Colombo², Giuseppe Mercante^{1,3}, Angela Palmisano⁴, Tatiana Brambilla⁵, Silvia Uccella^{1,5}, Andrea Lania^{1,2}, Gherardo Mazziotti^{1,2}

¹Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milan, Italy;

²Endocrinology, Diabetology and Andrology Unit, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy;

³Otorhinolaryngology Unit, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy;

⁴Department of Hepatobiliary and General Surgery, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy;

⁵Pathology Unit, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy

Introduction. Primary hyperparathyroidism (PHPT) may be associated with several non-classical manifestations. Among these, a variety of calcifying lesions in multiple sites of the body has been described. Herein we present the case of a patient with severe PHPT who experienced a rare and potentially life-threatening complication.

Case Presentation. A 73-year-old woman presented to our Emergency department due to acute onset of fatigue, nausea, vomiting and confusion. She had a history of osteoporosis and she was diagnosed with PHPT in a different hospital a few months before. Laboratory tests revealed a serum calcium level of 4.49 mmol/L with serum PTH 2114.5 pg/mL. Hypercalcemia was managed

with iv isotonic saline, furosemide, zoledronic acid, and dexamethasone. The patient was then admitted to the Intensive Care Unit and started on Cinacalcet. A neck ultrasound showed a 3 cm hypoechoic nodule consistent with a left superior parathyroid lesion. Early parathyroidectomy was indicated and histological examination subsequently reported a parathyroid adenoma with no atypical features. The early postoperative period was complicated by "hungry bone syndrome", which required initial treatment with high doses of iv calcium gluconate and calcitriol. Two days after surgery, the patient developed septic shock secondary to colonic perforation and underwent an emergency Hartman's procedure. Postoperative pathologic evaluation revealed the presence of

extensive calcium deposits occupying both the mucosa and submucosal tunic, and also extending to the outer layer of the muscular tunic, resulting in hypotrophy and extreme fragility of the intestinal wall.

Conclusion. Our case is the first describing massive dystrophic calcification of the colonic wall as a possible

result of severe hypercalcemia, which may have predisposed the patient to visceral perforation, peritonitis and sepsis. Although further studies are needed to establish a causal relationship, clinicians should be aware of the possibility of such atypical manifestation, especially in the setting of severe PHPT.

P65 ENZYME REPLACEMENT THERAPY, CHOLECALCIFEROL, AND DIET IN BONE HEALTH MANAGEMENT OF TYPE 1 GAUCHER PATIENTS

Anita Vergatti¹, Veronica Abate¹, Iaria Libera Pizzulo¹, Alfonso Giaquinto¹, Ludovica Perna¹, Antonio Barbato¹, Michelina Sibilio², Giuseppe Perruolo³, Ciro Mainolfi⁴, Ernesto Soscia⁵, Formisano Pietro³, Pasquale Strazzullo⁶, Domenico Rendina¹

¹*Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli, Federico II, Napoli, Italia;*

²*Unità di Malattie del Metabolismo, Santobono-Pausilipon Ospedale pediatrico, Napoli, Italia;*

³*Dipartimento di Medicina Traslazionale, Napoli, Italy;* ⁴*Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate, Napoli, Italia;*

⁵*Dipartimento di Biostrutture e Bioimaging del Consiglio di Ricerca Nazionale, Napoli, Italia;*

⁶*Professore Ordinario in pensione, Napoli, Italia*

Introduction. Gaucher disease type 1 (GD1), a lysosomal storage disorder featured by intra-lysosomal glucosylceramide accumulation, is characterised by hepatosplenomegaly, hematologic manifestations, and skeletal anomalies. In GD1 patients, we have evaluated the prevalence of skeletal anomalies, vitamin D deficiency, and the impact on bone health of an integrated therapy with Enzyme Replacement Therapy (ERT), cholecalciferol, and a normocalcic-normocaloric-hyposodic diet (bone diet).

Methods. From January 1st, 2015 to February 28th, 2019, all GD1 patients referring to Federico II University were enrolled and treated with the integrated therapy. The bone turnover markers (BTMs) and bone mineral density (BMD) were evaluated at baseline (T0) and after 24 months (T24).

Results. We enrolled 25 GD1 patients. All of them showed hypovitaminosis D (25OHD levels < 50 nmol/l) at T0. The response to cholecalciferol treatment is effective, and characterised by a direct relationship between 25OHD levels before and after treatment. At T0, 2 GD1 patients showed frailty fractures, 5 the Erlenmeyer flask deformity, 3 osteonecrosis and 7 BMD Z-score < -2. Overall, GD1 patients with bone anomalies showed higher C-terminal telopeptide levels compared to those without bone anomalies. During the 2-years follow-up no new bone anomalies occurred. At T24, the BMD remain stable in the entire study cohort and in patients with bone anomalies.

Conclusion. In GD1 patients, hypovitaminosis D is prevalent. The response to cholecalciferol treatment is effective but different to those previously observed in healthy subjects and in patients with metabolic bone disorders. In GD1 patients bone health is guaranteed by an integrated therapy including ERT, cholecalciferol, and bone diet.

P66 SKELETAL HEALTH OF LIVER TRANSPLANT RECIPIENTS: SINGLE CENTER EXPERIENCE

Fiammetta Romano¹, Domenico Serpico¹, Rossana Arianna¹, Mariarosaria Lavorgna¹, Claudia Calise¹, Maria Rosaria Attanasio², Francesco Maria Cutolo², Raffaele Lieto², Annamaria Colao^{1,3}, Carolina Di Somma^{1,3}

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università "Federico II", Napoli; Unità di Endocrinologia, Napoli, Italia;

²Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università "Federico II", Napoli; Unità di Gastroenterologia ed Epatologia, Napoli, Italia;

³Cattedra Unesco "Educazione alla salute e allo sviluppo sostenibile" Università Federico II, Napoli, Italia

Introduction. The increased risk of osteoporosis in organ transplant patients is known, although the alterations of bone metabolism after liver transplantation are poorly studied.

Objective. The aim of the study is to show our preliminary data on skeletal health in a cohort of patients who underwent liver transplantation.

Patients and Methods. Patients referred to the outpatient unit following liver transplantation were subjected to anamnestic collection regarding pre- and post-operative risk factors, evaluation of biochemical parameters of calcium-phosphorus metabolism, DXA bone density scans and vertebral morphometry.

Results. We evaluated 30 patients with a mean age of 55±18 years (16 females and 14 males) and mean BMI of 25.9±4.6 kg/m². Smoking habit, familial history of fragility fractures and exposure to high doses of glucocorticoids (GC) were 23.3%, 20% and 86.7%, respectively. 76.7% were on immunosuppressive drugs. 33.3% had DM2. The prevalence of osteoporosis and

osteopenia was 23.3% and 60%, respectively. 46.7% of patients had fragility fractures. Among these, 5 had osteoporosis, 7 patients had osteopenia, 2 had a normal BMD, according to DXA results. 63.3% of patients had hypovitaminosis D nevertheless oral supplementation with oral cholecalciferol. Subdividing the group of patients with fragility and non-fragility fractures, FN-BMD was lower in patients with fragility fractures. No statistical differences were found in smoking habits, previous GC therapy, immunosuppressive therapy in the two groups.

Conclusions. After liver transplant screening with DXA is not sufficient for identifying patients at risk for fracture. In this setting the search for morphometric vertebral fractures is always necessary to better identify high risk patients. In addition, cholecalciferol, even administered in maximal doses, is probably not the most suitable vitamin D metabolite for supplementation. Further studies are necessary to better understand bone health and its treatment in this setting.

P67 MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1 IN CHILDREN AND ADOLESCENTS, THE IMPORTANCE OF SCREENING

Simone Della Valentina¹, Elisa Dinoi¹, Laura Pierotti¹, Elena Pardi¹, Anna Dal Lago¹, Chiara Sardella², Filomena Cetani²

¹University of Pisa, Department of Clinical and Experimental Medicine, Pisa, Italy;

²Unit of Endocrinology, University Hospital of Pisa, Italy

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) is a rare autosomal dominant disorder, characterized by the predisposition to the development of multiple endocrine tumors mainly affecting parathyroids, gastroenteropancreatic neuroendocrine tissues (GEP-NET) and pituitary (PT). Mutations of the *MEN1* gene, encoding menin, are responsible for the disease, and can be inherited from one of the parents or more rarely can be *de novo*.

In children and adolescence there is a paucity of clinical studies, so our proposal was to describe our experience with MEN1 children and adolescence patients collected and followed-up from 2001 to 2022.

A total of 20 patients (10 females and 10 males), diagnosed with MEN1 ≤21 years were collected. Mean age at first MEN1 diagnosis was 17±3 years; range 8-21 years. All cases were familial, belonging to 15 different MEN1 kindreds.

Fifteen patients developed an endocrine tumor ≤21 years (median 17±3 years, range 8-21 years) and 5 were healthy carriers. Seventy percent of patients (17±2.6

years, 12-21) had PHPT, 40% developed a GEP-NET tumor (19.5±1.5 years, 17-21) and 35% had a PT tumor (19±4.5 years, 8-21).

During the follow up, one-third (27%) of patients with PHPT underwent parathyroid surgery, with a median age of 20 years (range 16-25); four subjects were operated on to remove a GEP-NET tumor (21-32 years), with histological diagnosis of insulinoma in one, gastrinoma in one and non-functioning in two. No patient had metastases.

No subjects with PT tumors underwent pituitary surgery given all patients had microadenoma. The only symptomatic patient had a PRL-microadenoma, treated with cabergoline.

Our study demonstrates that morbidity from MEN1-related manifestations occurred during childhood and adolescence in 75% of patients being PHPT the most frequent. These findings have implications for the counselling of young MEN1 patients and their families and underscore the importance of initiating surveillance screening early in childhood.

P68 CONFRONTO TRA METODICA DXA E REMS PER LO STUDIO DELL'OSTEOPOROSI NEI PAZIENTI AFFETTI DA MIOSITI IDIOPATICHE INFIAMMATORIE

Riccardo Bixio, Angelo Fassio, Giovanni Adami, Anna Giorgia Osele, Giovanni Orsolini, Davide Gatti, Maurizio Rossini, Ombretta Viapiana
Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona, Italia

Scopo del lavoro. Confrontare la multi spettrometria ecografica a radiofrequenza (REMS) e l'assorbimetria a raggi X a doppia energia (DXA) per la diagnosi di osteoporosi (OP) in una coorte di pazienti affetti da miositi idiopatiche infiammatorie (IIM), pazienti a rischio aumentato di OP e fratture.

Materiali e Metodi. Esecuzione di DXA (Ge-Lunar iDXA) e REMS (EchoStation) per la valutazione della massa ossea, utilizzando i cut-off OMS per la diagnosi di OP. Comparazione statistica dei risultati.

Risultati. Valutati 33 pazienti con IIM (donne 78.8%, età media 64.8±10.9 anni), di cui il 21.9% con fratture vertebrali. Usando i valori DXA e REMS, sono risultati classificabili come osteoporotici rispettivamente 8 (22.6%) e 12 pazienti (37.5%). I valori di T-score sono risultati significativamente inferiori con metodica REMS

rispetto a DXA a tutte le sedi (T-score L1L4: -1.7±1.1 vs -0.9±1.6; p=0.002; T-score total: -1.3±1 vs -0.4±1; p<0.001; T-score neck: -1.7±1 vs -1.1±1.1; p<0.001). I pazienti con fratture vertebrali, rispetto ai non fratturati, presentavano valori REMS significativamente inferiori al femore (T-score total: -2±0.8 vs -1.2±0.9; p=0.04; T-score neck: -2.3±0.9 vs -1.6±0.9; p=0.05), ma non lombare. Non erano inoltre presenti differenze nei valori DXA. La BMD di entrambe le metodiche era correlata con il BMI e la massa scheletrica (SMI), ma non con variabili IIM-associate.

Conclusioni. Nei pazienti con IIM la metodica REMS riporta valori di BMD significativamente inferiori in tutte le sedi, anche in pazienti con fratture. Questo risultato potrebbe indicare un rischio fratturativo verosimilmente sottostimato dal dato DXA.

P69 UN CASO DI HUNGRY BONE SYNDROME POSTCHIRURGICA DA IPERPARATIROIDISMO PRIMARIO IN UN PAZIENTE MULTIFRATTURATO

Francesca Lacchè, Sofia Sabatelli, Nairus Aboud, Michele Perrone, Alessandro Ciarloni, Silvia Rossi, Claudio Gianfelice, Marianna Martino, Gianmaria Salvio, Lara Giovannini, Giancarlo Balercia, Gilberta Giacchetti

Clinica di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo, Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, Ancona, Italia

L'Hungry Bone Syndrome (HBS) è una grave e prolungata ipocalcemia (calcio ionizzato < 4.48 mg/dl), che può svilupparsi in presenza di un elevato turnover osseo secondario ad iperparatiroidismo primario (PHPT) post-chirurgia. Presentiamo il caso clinico di un paziente 47enne che ha sviluppato un'HBS dopo paratiroidectomia per PHPT da adenoma atipico. L'uomo, che presentava da circa un mese difficoltà nella deambulazione in assenza di problematiche neurologiche, in seguito a caduta accidentale veniva ricoverato per multiple fratture (vertebrali, femorali e costali) e lesioni osteolitiche. In corso di ricovero veniva riscontrata ipercalcemia (calcio ionizzato 7.47 mg/dl) con elevati valori di PTH (4950 pg/ml) ed aumentati markers di turnover osseo (BTMs) (ALP 373 mcg/l, P1NP 2290 mcg/l e CTX 3369 pg/ml) e veniva posta diagnosi di PHPT. Concomitava ipovitaminosi D. La scintigrafia mostrava una lesione ipercaptante in corrispondenza della paratiroide inferiore sinistra. Il trattamento iniziale prevedeva idratazione, furosemide, cinacalcet (30 mg 3 volte/

die), colecalciferolo, bifosfonati (zoledronato 4 mg ev 2 volte in un mese) e un'iniezione di denosumab 60 mg; la calcemia si normalizzava rapidamente, diversamente dai BTMs che, tuttavia, si dimezzavano in circa 30 giorni. Dopo paratiroidectomia, dato il rischio di HBS, venivano condotti monitoraggio elettrolitico e terapia suppletiva con infusione continua di calcio gluconato, associato a colecalciferolo e calcitriolo orali. Tuttavia, nonostante un regolare decorso postoperatorio, il paziente sviluppava una prolungata HBS con grave ipocalcemia richiedente infusione continua di calcio gluconato (fino a 50 mg di calcio elementare/ora) insieme a calcio citrato e carbonato orali. La calcemia tornava in range solo dopo 2 mesi di trattamento farmacologico e dopo 4 mesi il paziente veniva dimesso. Prevenire l'HBS dovrebbe essere un obiettivo da perseguire nella gestione dell'PHPT sottoposto a chirurgia. La correzione dell'ipovitaminosi D e la terapia con bifosfonati potrebbero ridurre l'incidenza e la severità della HBS, ma non sempre ciò risulta sufficiente.

P70 DIAGNOSTICA MOLECOLARE IN UN CASO DI OSTEOPOROSI E DISABILITÀ INTELLETTIVA: IL RUOLO DEI MICRORIARRANGIAMENTI GENOMICI

Francesco Sciacca¹, Chiara Di Tommasi¹, Cristina Gorgone², Federica Patanè¹, Concetta Spichetti¹, Serena Torre¹, Pietro Castellino¹, Agostino Gaudio¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania, Italia;

²Ambulatorio di Genetica Medica, AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania, Italia

L'osso è un tessuto dinamico, sottoposto a continui processi di rimodellamento che permettono l'omeostasi scheletrica. Alterazioni di questo meccanismo possono manifestarsi attraverso diverse patologie ossee, tra cui l'osteoporosi, patologia caratterizzata da una riduzione della densità minerale ossea e di natura solitamente multifattoriale. Recentemente, avanzate tecniche di diagnostica molecolare come il sequenziamento e la genotipizzazione microarray hanno arricchito la nostra comprensione delle patologie ossee, mettendo in luce la natura poligenica alla base di tali condizioni.

Nel caso in esame, un uomo di 22 anni, precedentemente diagnosticato con osteoporosi all'età di 8 anni e con anamnesi di ritardo nello sviluppo psicomotorio, diabete mellito di tipo I e fratture multiple, è stato valutato presso il Centro Regionale per malattie metaboliche dell'osso del PO Policlinico "G. Rodolico". Veniva sottoposto ad esami di approfondimento, tra cui RX dorso-lombo-sacrale e MOC. L'esame clinico ha mostrato caratteristiche fenotipiche specifiche come macrocra-

nia, ipertelorismo, labbro superiore sottile, microtia e habitus eunucoide.

In considerazione della sua storia clinica complessa, è stata avviata una consulenza genetica. Le analisi molecolari del gene FMR1 e COL1A1 sono risultate negative. Tuttavia, l'analisi SNP Array ha rivelato due microriarrangiamenti sul braccio lungo del cromosoma 11: una microduplicazione e una microdelezione. La microduplicazione non assume un chiaro significato patogenetico anche se una concausa non può essere esclusa. La microdelezione invece coinvolge i geni LRP5, associato a osteoporosi e disordini del metabolismo del glucosio, e KMT5B, collegato a disabilità intellettiva e dismorfismi. Questo caso sottolinea l'importanza della diagnostica molecolare nella comprensione delle patologie ossee e delle malattie metaboliche connesse, evidenziando come le alterazioni genetiche possano avere un impatto significativo sull'espressività clinica e sull'ereditarietà. La diagnosi accurata e tempestiva può facilitare la gestione clinica e la consulenza genetica dei pazienti.

P71 EFFETTI OSTEOGENETICI DELLA SUPPLEMENTAZIONE CON ACIDO ORTOSILICICO, VITAMINA K2, CURCUMA, POLIDATINA E QUERCITINA (BLASTIMINCOMPLEX®) IN DONNE IN MENOPAUSA

Sofia Sabatelli¹, Angelica Giuliani², Francesca Lacchè¹, Chiara Giordani², Jacopo Sabbatinelli², Matilde Sbriscia², Gianmaria Salvio¹, Claudio Gianfelice¹, Fabiola Olivieri², Maria Rita Rippo², Giancarlo Balercia¹, Gilberta Giacchetti¹

¹Clinica di Endocrinologia Azienda Ospedaliero Universitaria delle Marche, Ancona, Italia;

²Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, DISCLIMO, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Italia

La supplementazione con acido ortosilicico, vitamina K2, curcuma, polidatina, quercetina e vitamina D (BlastiminComplex) ha un effetto pro-osteogenico su cellule mesenchimali staminali umane da midollo osseo e antinfiammatorio su quelle senescenti (Int J Mol Sci 2023 May 16;24(10):8820).

Scopo di questo studio è stato quello di valutare l'efficacia pro-osteogenetica e antinfiammatoria della supplementazione con il nutraceutico BlastiminComplex per 12 mesi in 44 donne in menopausa con osteopenia-osteoporosi ($-3 \text{ DS} < \text{T-score} < -1 \text{ DS}$), assenza di altre patologie e che non avevano assunto terapia anti-riassorbitiva. I dati attualmente disponibili sono quelli al tempo intermedio di 6 mesi. Tra i markers di rimodellamento osseo valutati (P1NP, fosfatasi alcalina, osteocalcina, CTX e vitamina D) il P1NP, marker di neoformazione ossea, aumenta significativamente dall'inizio del trattamento ($62,03 \pm 18,97$ vs $71,44 \pm 26,49$ mg/l, $p 0,013$). Inoltre, non si osservano variazioni della BMD lombare e femorale ($\Delta \text{BMD FN } 0.0002 \text{ g/cm}^2$; $\Delta \text{BMD LS } 0,02 \text{ g/cm}^2$). I

valori ematici di vitamina D, normali al momento del reclutamento, si sono mantenuti stabili. La PCR, valutata come marcatore di infiammazione sistemica non mostra una riduzione significativa, seppure sia presente un trend in diminuzione. Lo studio prevedeva anche l'analisi dei polimorfismi del recettore della vit D, del collagene 1alfa, di RANK e RANK-L al fine di dimostrare un arricchimento di determinati genotipi tra i soggetti osteoporotici nella popolazione caucasica e studiare l'effetto benefico della supplementazione con Blastimin. I dati ottenuti finora hanno permesso di individuare tra le pazienti reclutate una condizione di omozigosi (27%) per il polimorfismo rs9594759 del gene RANKL, la cui proteina stimola l'attività osteoclastica. Questi dati preliminari indicano un potenziale effetto del BlastiminComplex nel promuovere l'osteogenesi con mantenimento dei livelli di vitamina D e di densità minerale ossea nel tempo ma sarà necessario analizzare i dati a 12 mesi per valutarne l'effettiva efficacia, sia sulla mineralizzazione ossea, che sull'effetto anti-infiammatorio.

P72 IMPREVEDIBILE INSUFFICIENZA RENALE ACUTA DA ACIDO ZOLEDRONICOFrancesca Vettore¹, Elisa Bonso¹, Giulia Antonacci², Carlo Giovanni Doroldi¹¹UOC Medicina Interna, Ospedale di Camposampiero, Padova, Italia;²Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Università di Padova, Italia

Descriviamo i dati salienti di un caso di insufficienza renale acuta, che ha necessitato emodialisi, occorso ad una paziente dopo la 1^a infusione di Acido zoledronico per il trattamento di CTIBL (Cancer Treatment Induced Bone Loss).

Una donna di 65 anni, affetta da ipertensione arteriosa (in terapia con Zofenopril e Idroclorotiazide), è stata valutata nell'Ambulatorio di Osteo-Oncologia perchè in terapia adiuvante con Anastrozolo per carcinoma mammario. Dopo le valutazioni del caso (tra cui Creatininemia 0.87 mg/dL, eGFR 84 mL/min) venne somministrata infusione con Acido zoledronico 5 mg. Nelle settimane successive la paziente cominciò ad accusare astenia, anoressia e vomito; dopo 5 settimane si presentò in Pronto Soccorso ove si rilevò Creatininemia 20 mg/dL. Ricoverata in Nefrologia venne sottoposta a 3 sedute dialitiche; nei primi giorni il quadro clinico si complicò con iperlipasemia (in assenza di segni di flogosi pancreatica all'imaging) e coagulazione intravasale disseminata, a rapida risoluzione.

Gli accertamenti bioumorali risultarono negativi per glomerulonefrite immuno-mediata. Successivamente le condizioni cliniche sono progressivamente migliorate e, all'ultimo recente follow-up, la funzione renale risulta in buona ripresa (Creatininemia 1.26 mg/dL, eGFR 44 mL/min).

Il caso risulta meritevole di segnalazione per 2 motivi:

- la paziente non presentava fattori di rischio noti per insufficienza renale acuta da bisfosfonati, come età avanzata, insufficienza renale preesistente, dosi elevate e/o ripetute e/o somministrate rapidamente; terapia nefrotossiche concomitanti (*Boonen S et al: Renal Safety of Annual Zoledronic Acid infusions, Kidney Int:2008; Edwards BJ et al: AKI and Bisphosphate Use in Cancer, JOP:2013*);
- la paziente è giunta all'osservazione clinica con grande ritardo; d'ora innanzi indicheremo esplicitamente ai pazienti di rivolgersi al medico in caso di sintomi persistenti insorti dopo la infusione di Acido zoledronico.

P73 IPOFOSFATEMIA IPERFOSFATURICA FGF-23 MEDIATA SECONDARIA A TRATTAMENTO CON CARBOSSIMALTOSIO-FERRICO ENDOVENA: UN CASO CLINICOFilippo Vignali^{1,2}, Mario Bondi², Sara De Vincentis¹, Vincenzo Rochira^{1,2}, Bruno Madeo²¹Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Scienze Biomediche, Metaboliche e Neuroscienze, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia; ²Unità di Endocrinologia, Dipartimento di Medicine Specialistiche, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena, Ospedale Civile di Baggiovara, Modena, Italia

Si descrive il caso clinico di una donna di 38 anni con riscontro di ipofosfatemia severa (0.8mg/dl), a fronte di valori normali il mese precedente (3.5mg/dl), giunta presso il nostro reparto (febbraio 2023) per effettuare la VII somministrazione di neridronato endovena con cadenza trimestrale per osteoporosi severa. La paziente riferiva astenia, confusione, dolori osteo-muscolari diffusi, nausea, stipsi e palpitazioni; negava episodi di vomito autoindotto, sanguinamenti gastro-intestinali e potus. In anamnesi: tiroidite cronica ed intervento di bendaggio gastrico per obesità severa 20 anni prima. Terapia in atto: calcifediolo 1.5mg/10ml 25gocce/settimana, calcio-citrato 500mg/die, L-tiroxina 50µg/die e magaldrato 800mg dopo i pasti.

Gli esami evidenziavano inoltre lieve ipocalcemia (8.6mg/dl, corretta per albumina 8.18mg/dl), incremento del PTH (57.8pg/ml, v.n.10-36) ed un riassorbimento tubulare di fosfati ridotto (RTP:71.5%, v.n.84-95%). I valori di FGF-23I risultavano aumentati (110.8pg/ml, v.n.23.2-95.4) confermando un quadro di iperfosfatemia FGF-23 mediata. Nella norma 25-OH-VitD (77.4ng/dl), creatininemia (0.6mg/dl, eGFR>60ml/min), cortisolemia, glicemia, TSH e restanti elettroliti sierici.

Ad una successiva anamnesi mirata emergeva che la paziente aveva eseguito 3 infusioni di carbossimaltoso-ferrico endovena il mese precedente (dose cumulativa 1500g) per un quadro di anemia ferro-carenziale. La paziente veniva pertanto posta in terapia con calcitriolo 0.25µg *bis in die* e fosfato orale ad un dosaggio di 1.5g/die, raggiungendo livelli di fosforo accettabili (>2.0mg/dl) 41 giorni dopo. A circa 4 mesi dalla diagnosi tale integrazione veniva sospesa per normalizzazione dell'RTP.

A nostra conoscenza questo sarebbe il quadro di ipofosfatemia severa-sintomatica da carbossimaltoso-ferrico endovenoso compensato in tempi più rapidi tra quelli finora descritti in letteratura. Questo caso clinico vuole sottolineare l'importanza di indagare sempre precedenti terapie con carbossimaltoso-ferrico in ogni riscontro d'ipofosfatemia, nonché la necessità del monitoraggio periodico della fosforemia in chi esegue tale terapia.

**P74 LRP5 HIGH BONE MASS (IPEROSTOSI CORTICALE GENERALIZZATA TIPO WORTH):
REVISIONE STORICA DELLA LETTERATURA DAL 1966 AD OGGI**

Giammarco De Mattia, Michele Maffi, Maurizio Mazzantini

Ambulatorio per le Malattie Rare dello Scheletro, U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italia

LRP5 high bone mass (HBM), precedentemente nota come malattia di Worth, è una iperostosi corticale generalizzata (ICG) a trasmissione autosomica dominante identificata nel 1966 da Worth e Wollin. Dal 2002 è noto che questa è causata da mutazioni del gene per la proteina LRP5 (*low-density lipoprotein receptor-related protein 5*), un corecettore determinante nella via di segnalazione Wnt/ β -catenina. Le principali caratteristiche di questa malattia sono elevata massa ossea, toro palatino, iperplasia mandibolare, prominente delle bozze frontali, dolori muscoloscheletrici e una storia clinica negativa per fratture. Si è a lungo ritenuto che LRP5 HBM presentasse un impegno neurologico, in particolare ipertensione endocranica e neuropatie dei nervi cranici, con una frequenza quasi irrilevante rispetto alle ICG a trasmissione recessiva (malattia di Van Buchem e sclerosteosi, queste dovute a mutazioni del gene per la sclerostina - *SOST*). Sulla base di una nostra precedente descrizione di una

donna affetta LRP5 HBM con impegno neurologico, proponiamo la prima revisione storica su questa rara malattia metabolica dell'osso la cui letteratura è resa estremamente confusa per le diverse denominazioni nel tempo, tra cui "osteosclerosi autosomica dominante", "malattia di Worth", ed erroneamente "malattia di Van Buchem di tipo 2". Inclusa la nostra paziente, in letteratura dal 1966 ad oggi sono stati descritti 155 pazienti affetti da LRP5 HBM. Le alterazioni nella morfologia del volto e il toro palatino sono presenti rispettivamente nel 61% e nel 41% dei casi. L'impegno neurologico, precedentemente ritenuto sostanzialmente assente in LRP5 HBM e al contrario suggestivo delle forme recessive di ICG, è invece presente nel 19.5% dei pazienti. Poiché circa il 40% dei pazienti è asintomatico e presenta esclusivamente una elevata massa ossea alla densitometria, l'esecuzione del test genetico per la mutazione del gene *LRP5* è fondamentale per il riconoscimento di LRP5 HBM.

**P75 DEVELOPMENT OF METASTATIC PULMONARY CALCIFICATIONS AFTER
PARATHYROIDECTOMY FOR PARATHYROID CARCINOMA IN A CONDITION
OF NORMAL CALCIUM-PHOSPHATE BALANCE: A CASE REPORT**

Giulia D'Angelo^{1,2}, Veronica Maria Demichelis^{1,2}, Elisa Magnani³, Giuseppe Di Chiacchio⁴, Daniela Domenici⁵, Riccardo Ebert^{2,1}, Sara De Vincentis¹, Vincenzo Rochira^{1,2}, Bruno Madeo²

¹*Unit of Endocrinology, Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy;*

²*Unit of Endocrinology, Department of Medical Specialties, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena, Italy;*

³*Endocrinology Unit, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Italy;*

⁴*Radiology Department, University of Modena & Reggio Emilia, Modena, Italy;*

⁵*Department of Endocrinology and Metabolic Diseases, Hospital Santa Maria degli Angeli, Pordenone, Italy*

In March 2014 a 52-year-old woman was diagnosed with hyperparathyroidism, with markedly elevated serum concentrations of parathyroid hormone (PTH 1686.4 pg/ml), hypercalcemia (18.4 mg/dl) and impaired renal function (eGFR 27 ml/min). In April 2014 the patient underwent parathyroidectomy, and subsequent microscopical examination revealed the presence of a parathyroid carcinoma. After parathyroidectomy the patient developed Hungry Bone Syndrome (calcium 8.9 mg/dl, phosphorus 2.9 mg/dl, calcium phosphate product CaxP 25.8 mg²/dl², calcium to phosphorus ratio Ca/P 3, PTH 198.6 pg/ml), requiring high dosage calcium (maximum dose 3 g/die) and calcitriol (maximum dose 1 mcg/die) supplementation. Gradually calcium-phosphate balance normalized (calcium 9.5 mg/dl, phosphorus 3.4 mg/dl, CaxP 32.3 mg²/dl², Ca/P 2.8, PTH 23 pg/ml), and no signs of recurrence were observed at neck ultrasound. In June 2014 Denosumab was started to reduce her risk of fracture. In Septem-

ber 2015 the patient began complaining of dyspnea and chest CT-scan revealed a high density polilobular lesion in the right lobe. Subsequent transthoracic needle biopsy led to the diagnosis of metastatic pulmonary calcification (MPC). This finding was apparently unrelated to concurrent biochemical parameters: renal function was stable (eGFR 31 ml/min), PTH levels were normal (85.4 pg/ml), calcium and phosphate were well balanced with the ongoing therapy (CaxP 35.3 mg²/dl², Ca/P 2.7). In December 2015 Denosumab was precautionarily stopped, even if in literature there are no data available about a possible correlation between Denosumab and MPC. In following CT-scans MPC remained stable (follow-up period of 8 years) and the patient continues to have a normal calcium-phosphate balance, showing no signs of recurrence at the present time. We described a rare case of a patient developing MPC after parathyroidectomy and in presence of normal calcium-phosphate balance.

P76 EFFECTS OF CARBOXYLATED AND UNCARBOXYLATED OSTEOCALCIN ON GLUCOSE SENSITIVITY IN SEVERE OSTEOPOROTIC NON-DIABETIC PATIENTS

Chiara Verdelli¹, Veronica Sansoni¹, Laura Gerosa¹, Martina Faraldi¹, Giovanni Mennuni², Riccardo Pasquali³, Giuseppe Banfi^{1,4}, Giovanni Lombardi^{1,5}, Sabrina Corbetta^{6,7}

¹Laboratory of Experimental Biochemistry and Molecular Biology, IRCCS Ospedale Galeazzi Sant'Ambrogio, Milan, Italy;

²Laboratory Medicine Service, IRCCS Ospedale Galeazzi Sant'Ambrogio, Milan, Italy;

³Endocrinology and Diabetology Service, IRCCS Ospedale Galeazzi Sant'Ambrogio, Milan, Italy;

⁴Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy;

⁵Department of Athletics, Strength and Conditioning, Poznań University of Physical Education, Poznań, Poland;

⁶UOS Bone Metabolism and Diabetes, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy;

⁷Department of Biomedical, Surgical and Dental Sciences, University of Milan, Italy

Background. Extraskelital roles of carboxylated (GlaOC) and uncarboxylated (GluOC) forms of osteocalcin (OC) have been described in *in vitro* and *in vivo* models. OC, and particularly GluOC, has been demonstrated to affect glucose metabolism by stimulating pancreatic β -cells proliferation, insulin expression and secretion and by improving insulin sensitivity and glucose uptake by skeletal muscle and adipose tissue. However, data in humans are contrasting.

Study design and Aims. 61 non-diabetic females and 4 males aged >65 years with severe osteoporosis were enrolled, 22 patients were randomized to either teriparatide (TPT) treatment or TPT associated with vitamin K supplementation (TPT+MK7) and followed up 18 months. The study aimed to investigate the relationship between GlaOC, GluOC and the indexes of glucose metabolism, insulin resistance and body composition.

Results. All patients experienced at least one fragility fractures; low skeletal muscle mass was diagnosed in 40.3% of patients (according EWGSOP2 criteria). In ba-

sal condition, circulating GlaOC levels correlated with femur neck and hip T-scores ($r=0.507$ and $r=0.502$, $p=0.003$) and with the steady state of beta cell function (%B by HOMA2, $r=0.325$, $p=0.050$). GluOC levels did not correlate with glucometabolic parameters.

After 18 months of TPT treatment, lumbar T-score increased [-3.5 (-4.0, -2.7) vs -2.8 (-3.8, -2.1), $p<0.0001$]. GlaOC levels increased, while GluOC levels and GluOC/GlaOC ratio were unaffected. Basal glucose levels decreased [89 (83, 94) vs 83 (78, 91) mg/dl, $p=0.0282$], while the whole-body insulin sensitivity index OGIS and the beta cell function index %B increased. MK7 supplementation did not increase TPT-stimulated GlaOC levels and any significant difference in glucometabolic parameters changes could be observed between TPT and TPT+MK7 patients.

Conclusions. In postmenopausal non diabetic severe osteoporotic patients, circulating GlaOC, but not GluOC, may affect beta cell function and peripheral insulin sensitivity.

P77 SINDROME ORO-FACIO-DIGITALE TIPO IX ASSOCIATA A FRAGILITÀ OSSEA TRATTATA CON NERIDRONATO: UN CASE REPORT

Valeria Messina, Federico Aldegheri, Maurizio Rossini, Ombretta Viapiana, Riccardo Bixio

Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona, Italia

Scopo del lavoro. Le Sindromi oro-facio-digitali (OFDS) costituiscono un gruppo eterogeneo di malformazioni congenite a livello di cavità orale, faccia e dita, attualmente suddivise in 13 fenotipi. La OFDS tipo IX (8 casi descritti) è contraddistinta dalla presenza di lacune corioretiniche. Lo scopo del lavoro è descrivere un nuovo caso di OFDS tipo IX con manifestazioni scheletriche non precedentemente descritte.

Materiali e Metodi. Descrizione del caso utilizzando le cartelle cartacee ed elettroniche del paziente e il confronto con la letteratura.

Risultati. Un uomo di 40 anni, diagnosticato con OFDS tipo IX con coinvolgimento facciale (iperteilorismo, piramide nasale slargata), orale (amartomi linguiali, frenuli labiali sovrannumerari e piccola incisura centrale del labbro superiore), assiale (polidattilia preassiale completa bilaterale ai piedi), oculare (nistagmo e atrofia corioretinica pigmentata nell'occhio destro) e cognitivo (ritardo mentale di grado medio), afferiva presso la nostra UOC nel 2001 in seguito a frattura

patologica di polso sx e riscontro di ridotta mineralizzazione ossea per età alla densitometria ossea (DXA). Si impostava pertanto dal 2003 al 2006 terapia antirassorbitiva con Neridronato 100 mg 1 infusione endovena ogni 3 mesi con miglioramento del dato densitometrico, recupero dell'autonomia motoria e assenza di nuovi eventi fratturativi. Data la stabilità del quadro si sospendeva la terapia infusiva e veniva posto in follow-up clinico e densitometrico. Nel 2021, in seguito al nuovo riscontro di cedimenti vertebrali (D7 e L1) per traumi a bassa energia, si riprendeva la terapia antirassorbitiva. Dall'analisi della letteratura, non sono state riportate alterazioni ossee negli 8 casi finora descritti di OFDS tipo IX.

Conclusioni. Il caso riportato rappresenta la prima associazione tra OFDS tipo IX e un quadro di alterata mineralizzazione ossea complicata da fratture da fragilità. Si evidenzia inoltre la possibile efficacia della terapia antirassorbitiva endovena con Neridronato, che è risultata efficace, sicura e ben tollerata.

P78 VALUTAZIONE DELLO STATO OSSEO CON METODICA DXA E CON METODICA REMS IN PAZIENTI AFFETTI DA SARCOIDOSI

Caterina Mondillo¹, Antonella Al Refaie¹, Alessandro Versienti¹, Giuditta Manasse¹, Leonardo Baldassini¹, Paolo Cameli², Elena Bargagli², Stefano Gonnelli¹, Carla Caffarelli¹

¹UOC Medicina Interna e della Complessità, Dipartimento di Scienze mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena, Italia; ²UOC Malattie Respiratorie e Trapianto Polmonare, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena, Italia

È noto come la sarcoidosi sia associata ad uno stato infiammatorio cronico e ad un uso sistemico di corticosteroidi da favorire la comparsa di osteoporosi con conseguente aumento del rischio di frattura.

Scopo dello studio è stato valutare la prevalenza di osteoporosi utilizzando la metodica DXA e la nuova metodica Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry (REMS) in pazienti affetti da sarcoidosi.

In 100 pazienti (59.5±10.5 anni) affetti da sarcoidosi e in 50 controlli abbiamo misurato la BMD a livello lombare e femorale con metodica DXA e con metodica REMS. Inoltre abbiamo valutato la presenza di fratture ed il diffusion lung CO (DLCO).

I valori di BMD sono risultati significativamente ridotti nei soggetti affetti da sarcoidosi rispetto ai controlli a livello di tutti i siti scheletrici esaminati sia con metodica DXA che con metodica REMS (p<0.01). Nei pazienti affetti da sarcoidosi i valori di T-score acquisiti con metodica REMS sono risultati significativamente ridot-

ti rispetto a quelli misurati con la metodica DXA sia a livello del rachide lombare (p<0.01) che delle sottoregioni femorali (p<0.05). Inoltre abbiamo rilevato una buona correlazione tra i valori della BMD valutata con metodica DXA e con metodica REMS a livello del rachide lombare (r=0.34, p<0.01), a livello del collo femorale (r=0.66, p<0.001) e del femore totale (r=0.74, p<0.001). Abbiamo inoltre osservato che 35 pazienti (35 %) affetti da sarcoidosi avevano riportato fratture. I valori di BMD con metodica DXA e con metodica REMS sono risultati significativamente ridotti nei pazienti con fratture rispetto a quelli senza storia di fratture.

I pazienti affetti da sarcoidosi presentano una prevalenza aumentata di quadri di osteopenia/osteoporosi valutati sia con la tradizionale metodica DXA che con la metodica REMS. Le fratture da fragilità rappresentano una complicanza frequente nei soggetti colpiti da sarcoidosi e sono localizzate prevalentemente a livello del rachide dorsale.

P79 CROSSTALK BETWEEN CARDIAC AUTONOMIC REGULATION, BONE HEALTH AND PHYSICAL EXERCISE: CLINICAL USE OF A UNITARY AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM INDEX IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS

Luca Giovannelli¹, Vittoria Favero¹, Mara Malacarne¹, Sabrina Corbetta^{2,3}, Daniela Lucini^{1,4}

¹Department of Medical Biotechnology and Translational Medicine, University of Milan, Italy;

²Department of Biomedical, Surgical and Dental Sciences, University of Milan, Italy; ³Unit for Bone Metabolism Diseases and Diabetes, Department of Endocrine and Metabolic Diseases, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milan, Italy;

⁴Exercise Medicine Unit, Istituto Auxologico Italiano, IRCCS, Milan, Italy

Background. Within the complex etiopathogenesis of skeletal fragility, an intriguing novel element is the possible existence of a crosstalk between autonomic nervous system (ANS) function and bone health. Indeed, sympathetic overactivity seems to stimulate osteoclastogenesis and inhibit osteoblastic proliferation, while opposite effects would be brought about by a prevalence of parasympathetic activation. Autonomic Nervous System Index (ANSI) is a percent ranked (0–100) unitary proxy of cardiac autonomic regulation (CAR), extracted from the autoregressive spectral analysis of heart rate variability by combining the three most informative indexes. It is a simple and non-invasive method to evaluate ANS function, being by design free of age and gender bias. Notably, this index has also proven capable of highlighting autonomic improvements induced by therapeutic strategies such as aerobic endurance exercise. In this regard, physical activity itself is well-known to play a key role in reducing (re)fracture risk.

Aim. To investigate CAR as well as the effects of a

structured and customized exercise program on CAR, skeletal turnover, bone mass and body composition, in postmenopausal women affected with osteopenia/osteoporosis.

Methods. 17 osteopenic/osteoporotic women aged between 50 and 70, referred to the Exercise Medicine Clinic of Istituto Auxologico IRCCS, were enrolled. Multiple evaluations, including bone turnover markers, CAR (by means of ANSI), body composition, and lifestyle (with ad hoc questionnaires) were performed, and a structured and customized exercise program was prescribed.

Preliminary results and future perspectives. At the baseline evaluation, bone turnover biomarkers were significantly impaired in comparison with reference populations from other studies. High variability in the ANSI score (32.5-79.5%) was observed. It will be interesting to explore CAR in a larger sample, as well as the effects of a personalized exercise program both on bone metabolism and ANS control (as assessed by non-invasive methodologies), and their potential mutual correlation/interaction.

P80 PERFORMANCE DIAGNOSTICA DELLA PET/TC CON 18F-COLINA IN UNA POPOLAZIONE COMPLESSA DI PAZIENTI AFFETTI DA IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO: LA NOSTRA ESPERIENZA

Serena Palmieri^{1,2}, Federico Nicoli¹, Carlotta Benedetta Colombo³, Massimo Castellani³, Maura Arosio^{1,2}, Elisabetta Francesca Iofrida⁴, Gianmaria Cantoni⁵, Cristina Eller-Vainicher²

¹Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Italy;

²Unità di Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy;

³Unità di Medicina Nucleare, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy;

⁴Unità di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore

Policlinico, Milano, Italy; ⁵Unità di Endocrinochirurgia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italy

Background. La PET/TC con 18F-colina (18FPET) sembra essere candidata a sostituire le attuali procedure di prima linea per la localizzazione di malattia nei pazienti affetti da iperparatiroidismo primitivo (PHPT). Tuttavia gli studi pubblicati sono limitati dall'uso della paratiroidectomia mininvasiva come standard diagnostico associato ad un follow-up biochimico assente/limitato, non consentendo di stabilire i veri negativi alla 18FPET e con possibile sovrastima di guarigione nei pazienti con malattia multi-ghiandolare (MGD). Inoltre, i dati sull'associazione tra i parametri funzionali di assorbimento della colina (SUVmax) e i dati clinici sono scarsi e non univoci.

Metodi. La performance diagnostica della 18FPET è stata valutata sulla base dei riscontri istopatologici e biochimici (follow-up minimo 3 mesi) in 23 pazienti consecutivi (39% con PHPT persistente/ricorrente) sottoposti a cervicotomia esplorativa/toroscopia con indagini 18FPET positiva effettuata secondo le attuali indicazioni nazionali (diagnostica strumentale di prima linea negativa/non conclusiva).

Risultati. In 20/23 pazienti (87%), di cui 8 con MGD, la 18FPET ha correttamente localizzato la/e ghiandola/e patologica/che pre-intervento con una sensibilità e VPP dell'87% e 100%, rispettivamente, nelle analisi per paziente e del 93% e 96.4%, rispettivamente, nelle analisi per lesione. I 3 pazienti (13%) non correttamente identificati con la 18FPET erano affetti da MDG con mancata localizzazione di una o più paratiroidi patologiche. Il SUVmax è risultato direttamente correlato al diametro della ghiandola (r 0.627, p 0.003) e ai valori di calcio (r 0.499, p 0.025) e PTH (r 0.662, p 0.001) pre-intervento. Non sono state evidenziate differenze significative del SUVmax tra i pazienti con malattia mono-ghiandolare e MGD.

Conclusioni. La 18FPET ha dimostrato ottime performance diagnostiche in una popolazione complessa di pazienti con PHPT (alta prevalenza di MGD e re-interventi). La captazione di colina è direttamente correlata al grado di malattia mentre l'analisi dei dati funzionali non ha permesso di evidenziare dei parametri predittivi di MGD.

P81 BONE ELASTIC STRUCTURE (BESTEST) CHANGES WITH AGING IN NORMAL POPULATION

Francesco Bertoldo¹, Andrea Dal Maso², Alessandra Nicolosi³, Matteo Lombini¹, Francesca Cosmi²

¹Università di Verona, Italy; ²Università di Trieste, Italy; ³M2TEST, Trieste, Italy

The BES TEST™ (Bone Elastic Structure Test) is a medical device that detects changes of bone trabecular architecture by measuring its elastic characteristics, which are directly related to its resistance. The elastic analysis results are then combined in a single numerical value, the Bone Structure Index (BSI).

We investigate the influence of age, weight, and height on the BES TEST between female and male populations. We considered an unselected voluntary healthy population of 1133 females and 252 males (range 20-90 y.o.). In 18,4 % of women BMD by DEXA was also available. The population was divided into 5 age groups, and the possible BES TEST outcomes were classified into 4 BSI- Tscore categories. The population percentage belonging to each BSI-Tscore category was compared between age groups.

The BSI of the overall female population is 163±22, in

the male population the average BSI is significantly higher 179±26 (p <0.01). For both females and males, the BSI decreases with age; however, the rate of change with age is influenced by sex. In females, the rate of BSI loss seems to be biphasic (between 50 and 65 years of age and beyond 70). In males, the BSI decreases only slightly with age, with an increase rate of loss around 75-80 years.

In both males and females BSI is not influenced by height, and 5% of the BSI deviance in women, and 7% in men, could be explained by the combined effects of age and, in a lesser part, of weight. In the subgroup of women with also DEXA the mean BMD- Tscore population is -1.91 0.99, while the average BSI-Tscore is -1.18 1.12. There was not any correlation of Tcores within each age group (r =0.14-0.51), except for the group >80 years (r =0.71).

P82 ENTITÀ E IMPATTO DEL MANCATO TRATTAMENTO DELLE FRATTURE DA FRAGILITÀ: UNO STUDIO REAL-LIFE SU UNA POPOLAZIONE AFFERENTE AD UN CENTRO DI TERZO LIVELLO

Giammarco De Mattia^{2,1}, Vanna Bottai^{3,1}, Michele Maffi^{2,1}, Marta Mosca², Maurizio Mazzantini^{1,2}

¹Ambulatorio Multidisciplinare per le Fratture Vertebrali, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa, Italia;

²U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Italia;

³U.O. Ortopedia II, Università di Pisa, Italia

Introduzione. Iniziare al più presto una terapia anti-fratturativa (TA) dopo una frattura da fragilità (FX) è fondamentale. Non sono noti dati italiani sul timing della TA nei pazienti (P) con FX.

Scopo. Stimare entità e impatto del timing di TA in P con FX.

Metodi. Analisi retrospettiva di 500 P con FX maggiore (vertebrale, femorale, avambraccio, omero o bacino) selezionati casualmente nell'Ambulatorio Multidisciplinare per le FX Vertebrali (2014-2022). È stato calcolato l'intervallo tra prima FX-TA. I P sono stati poi suddivisi in due gruppi: gruppo A, trattato con TA secondo nota 79 entro 2 mesi dalla FX; gruppo B, oltre 2 mesi. Abbiamo comparato l'occorrenza di nuove FX nei due gruppi.

Risultati. 37 P sono stati esclusi per incompletezza dei dati. Nei 463 P (M=47, F=416), l'intervallo prima FX-TA

è stato di 36±49 mesi (range 0-312). Il gruppo A (TA entro 2 mesi) comprendeva 85 P (18.4%), il gruppo B (TA oltre 2 mesi) 378 (81.6%). I due gruppi erano comparabili per età alla prima FX (68±10 e 69±10 anni; $p=0.5$), rapporto M/F, BMI, T-score femorale, rischio a 10 anni di FX (FRAX), sede di prima FX. Nel gruppo A il follow-up (intervallo inizio TA-ultima visita disponibile) era 50±38 mesi; nel gruppo B era 46±41 mesi (intervallo prima FX-TA), $p=NS$. L'incidenza cumulativa di nuove FX risultava significativamente differente: gruppo A 29/85 (34%); gruppo B 232/378 (61%) ($\Delta=27\%$, $\chi^2=25.3$, $p<0.0001$).

Conclusioni. In questa casistica, l'81.6% dei P con FX non ha ricevuto TA per una media di 46 mesi; questo si è associato ad un +79% di nuove FX rispetto ad una TA data in tempo adeguato. Una revisione della gestione delle FX è della massima priorità.

P83 EFFETTI DELLO SBILANCIAMENTO SAGITTALE DELLA COLONNA VERTEBRALE E DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA SULLA STRUTTURA E GEOMETRIA DEL FEMORE PROSSIMALE IN SOGGETTI CON ACROMEGALIA

Giacomo Cristofolini^{1,2}, Simona Jaafar^{1,2}, Emanuela Morengi^{1,3}, Luca Rinaudo⁴, Maria Francesca Birtolo^{2,1}, Elisa Sala⁵, Emanuele Ferrante⁵, Elisabetta Lavezzi², Lorenzo Leonardi⁶, Pasquale Ragucci⁶, Fabio M Ulivieri⁷, Luca Balzarini⁶, Roberta Mungari⁵, Giovanna Mantovani^{5,8}, Andrea G Lania^{2,1}, Gherardo Mazziotti^{1,2}

¹Department of Biomedical Sciences, Humanitas University, Pieve Emanuele, Milan, Italy;

²Endocrinology, Diabetology and Andrology Unit, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy;

³Biostatistics Unit, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, MI, Italy; ⁴Tecnologie Avanzate S.r.l., Turin, Italy;

⁵Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Endocrinology Unit, Milan, Italy;

⁶Department of Radiology, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, MI, Italy; ⁷Casa di Cura La Madonnina, Bone Metabolic Unit, Milan, Italy; ⁸University of Milan, Department of Clinical Sciences and Community Health, Milan, Italy

L'analisi strutturale e geometrica del femore prossimale mediante tecnica densitometrica (DEXA) è stata proposta come strumento affidabile per predire le fratture vertebrali da fragilità in pazienti con acromegalia. In questo studio abbiamo voluto indagare i determinanti dei parametri strutturali e geometrici femorali, sottoponendo 22 pazienti con acromegalia (13 maschi, età media 58 anni, range 35-80) ad esame DEXA *total body* per composizione corporea ed esame DEXA femorale per il calcolo dell'area della sezione trasversale (CSA), del momento d'inerzia trasversale (CSMI), del modulo di sezione (Z), del rapporto di instabilità (BR) e dello spessore corticale (CT) in tre regioni di interesse [collo stretto (NN), regione intertrocanterica (IT) e diafisi femorale (FS)], dell'angolo cervico diafisario (NSA) e della lunghezza dell'asse dell'anca (HAL). Lo sbilanciamento sagittale della colonna vertebrale (indice toracico di Cobb $\geq 40^\circ$, incidenza pelvica meno lordosi lombare $\geq 10^\circ$, tilt pelvico $> 20^\circ$ e asse verticale sagittale ≥ 4 cm) è stato valutato

mediante esame RX a bassa esposizione radiante (EOS). I pazienti con sbilanciamento sagittale della colonna vertebrale (16 casi) hanno presentato CSA ($p=0,0042$), CSMI ($p=0,041$), Z ($p=0,017$) e CT ($p=0,016$) più elevati in corrispondenza del FS, indicando una maggiore resistenza ai carichi diretti assialmente e in flessione rispetto ai pazienti con parametri EOS nella norma. Inoltre, sono state trovate associazioni significative tra indice di massa magra e FS-CSA ($\rho=0,81$), FS-CSMI ($\rho=0,72$), FS-Z ($\rho=0,78$), FS-CT ($\rho=0,58$) e HAL ($\rho=0,50$). Lo studio dimostra per la prima volta che lo sbilanciamento sagittale della colonna vertebrale si associa a maggiore resistenza al carico del femore prossimale e questo potrebbe spiegare il basso rischio di fratture femorali nei pazienti con acromegalia. Nel contempo, i risultati dello studio suggeriscono di tener conto della composizione corporea, oltre che dello sbilanciamento sagittale della colonna, nella valutazione strutturale e geometrica del femore nei soggetti con acromegalia.

P84 DENSITÀ MINERALE OSSEA NEL DIABETE TIPO 2 CON FRATTURA PROSSIMALE DI FEMORE CON E SENZA FRATTURE VERTEBRALI PREVALENTI: STUDIO TRASVERSALE DI 504 DONNE.

Marco Di Monaco¹, Carlotta Castiglioni¹, Francesca Bardesono¹, Edoardo Milano¹, Giuseppe Massazza²

¹*Divisione di Medicina Fisica e Riabilitazione, Fondazione Opera San Camillo, Torino, Italia;*

²*Divisione di Medicina Fisica e Riabilitazione, Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi, Torino, Italia*

Background. Le donne con diabete mellito tipo 2 (DMT2) quando subiscono una frattura femorale da fragilità hanno la densità minerale ossea (DMO) più elevata delle donne senza DMT2 che subiscono la stessa frattura.

Obiettivo. Verificare se la differenza di DMO associata al DMT2 nelle donne con frattura femorale sia presente anche in caso di fratture vertebrali prevalenti.

Metodi. Abbiamo studiato 504 donne con frattura prossimale di femore da fragilità. Ad una mediana di 20 giorni dalla frattura tutte le donne hanno effettuato una misurazione della DMO del femore non fratturato mediante dual-energy x-ray absorptiometry e una radiografia del rachide dorsale e lombare.

Risultati. 319 delle 504 donne (63%) avevano almeno una frattura vertebrale prevalente. In queste 319, la presenza/assenza di DMT2 non si associava a valori diversi di DMO: il T-score medio (DS) era -2.46 (1.04) nelle 36 donne con DMT2 e -2.69 (0.92) nelle 283 donne senza DMT2 (differenza media tra gruppi 0.23, IC

95% da -0.09 a 0.56, $P < 0.158$). L'assenza di associazione tra DMT2 e DMO si confermava dopo correzione per 7 potenziali confondenti ($P = 0.396$). Viceversa, nelle 185 donne senza fratture vertebrali la DMO femorale era più elevata nelle 29 con DMT2 che nelle 156 senza DMT2: T-score medio (DS) -1.72 (0.91) in presenza di DMT2 e -2.39 (0.90) in sua assenza (differenza media tra i gruppi 0.67, IC 95% da 0.31 a 1.03, $P < 0.001$). L'associazione tra DMT2 e DMO persisteva dopo correzioni multiple ($P = 0.006$).

Conclusioni. Le donne con DMT2 che subiscono la frattura di femore hanno effettivamente una DMO più elevata delle donne che subiscono la stessa frattura e non hanno il DMT2, ma solo in assenza di fratture vertebrali prevalenti. Il dato supporta i rilievi epidemiologici di un rischio di frattura femorale, ma non vertebrale più elevato di quanto prevedibile sulla base della DMO nel DMT2.

P85 CULF CIRCUMFERENCE IS A PREDICTOR OF DENOSUMAB RESPONSE IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS.

Cecilia Oliveri, Annamaria Buda, Adele Di Giovanni, Carmen Guidara, Roberta Pagano, Maria Carmela Furci, Fabio Malacarne, Simone Crescimone, Elisa Lupo, Federica Bellone, Agostino Gaudio, Giorgio Basile, Nunziata Morabito, Antonino Catalano

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina, Italia

Aging process is associated with deterioration of muscle and bone health, resulting in an increased risk of fragility fractures. It is not known whether muscle mass and strength can influence the efficacy of osteoporosis pharmacological treatment. The aim of this study was to investigate the association between muscle mass and strength and the response to denosumab in women treated for osteoporosis.

Postmenopausal women referred to the Outpatient Clinic for Bone and Mineral Metabolism Disorders of the University Hospital of Messina were clinically evaluated. The likelihood of sarcopenia was estimated by administering the SARC-F questionnaire. Muscle mass was assessed by measuring calf circumference, and muscle performance was measured by hand grip strength with a Jamar dynamometer. BMD measurements were obtained at the lumbar spine and femur, and X-rays of the spine were performed to check for vertebral fractures.

A total of 130 women (mean age 70.2 ± 9.4 years) were

recruited. At baseline, mean BMD T-score values were -2.6 ± 1.1 SD and -2.3 ± 0.7 at the lumbar spine and femoral neck, respectively; while mean calf circumference and grip strength were 31.9 ± 2.9 cm and 22.7 ± 6.7 kg, respectively. SARC-F was associated with 10-year probability of major osteoporotic fracture ($r = 0.21$, $p < 0.05$). Calf circumference was positively associated with T-score values of both lumbar spine ($r = 0.262$, $p = 0.034$) and femur ($r = 0.359$, $p = 0.004$). After 42 months of treatment, BMD increased significantly by 9.6% at the lumbar spine level and 7.3% at the femur level.

At multiple regression analysis, after adjustment for patient comorbidities, fracture risk, and treatment duration, femoral neck circumference ($\beta = 1.76$, $SE = 0.82$, $p = 0.03$) and femoral BMD value at baseline ($\beta = -94.19$, $SE = 26.09$, $p = 0.0009$) were independently associated with change in femur BMD with denosumab.

In postmenopausal osteoporotic women receiving denosumab, calf circumference was independently and positively associated with treatment response.

P86 VITAMIN D STATUS IN PATIENTS WITH FRAGILITY HIP FRACTURE: THE PADUAN EXPERIENCE OF THE MULTIDISCIPLINARY FRACTURE LIASON SERVICE (FLS)

Michele Cannito^{1,11}, Michela Ferrarese^{1,11}, Stefania Sella^{2,11}, Gaetano Paride Arcidiacono^{2,11}, Marco Onofrio Torres^{2,11}, Francesca Zanchetta^{2,11}, Alberta Cecchinato^{2,11}, Martin Diogo^{2,11}, Mor Peleg Falb^{2,11}, Chiara Ceolin³, Anna Bertocco³, Pietro Ruggieri⁴, Maria Grazia Rodà⁴, Enrico Sartorello⁵, Giovanna Romanato⁵, Andrea Venturin⁶, Vito Cianci⁷, Deris Gianni Boemo⁸, Maria Vittoria Nesoti¹², Mario Degan⁹, Stefano Masiero⁶, Alessandra Pizzio¹⁰, Sandro Savino³, Giuseppe Sergi³, Sandro Giannini^{2,11}, Valentina Camozzi^{11,1}

¹UOC Endocrinologia, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

²UOC Clinica Medica 1, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

³UOC Geriatria, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

⁴UOC Clinica Ortopedica Traumatologica, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

⁵UOC Ortopedia e Traumatologia OSA, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

⁶UOC Riabilitazione Ortopedica, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

⁷UOC Accettazione e Pronto Soccorso, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

⁸UOC Direzione Medica Ospedaliera, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

⁹UOC Direzione delle Professioni Sanitarie, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

¹⁰UOSD Accettazione e Pronto Soccorso OSA, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

¹¹Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova, Italia;

¹²UOC Direzione Medica OSA, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia

Introduction. Adequate vitaminD status is necessary in patients with skeletal fragility, and should be achieved. We present data of patients admitted for hip fracture collected within our hospital.

Methods. FLS framework reports to our team ED-access of patients with hip fracture and age≥50years (traumatic/neoplastic/periprosthetic fractures are excluded). All patients undergo anamnestic query (previous fractures, bone fragility risk factors, therapies, comorbidities) and are divided into risk classes according to MPI-score. Laboratory testing of phospho-calcium metabolism is performed.

Results. From March to July2023, population included 252patients, mostly women (176-69,9%); 95 (37.7%) with a prior fragility fracture, only 91 (36.1%) were already taking cholecalciferol.

Mean vitaminD is higher in supplemented patients (74.65±3.80nmol/L) than non-supplemented patients (34.38±2.15nmol/L), with a statistically significant difference (p=0.0054).

Dividing patients according to prior-fractured versus first-fractured: in already-fractured ones, 40% were on supplementation, with mean84.07±5.94nmol/L, while in first-fractured a lower percentage (33.1%) was

taking supplements, with mean67.41±4.69nmol/L. Regardless of ongoing-supplementation, vitaminD in never-fractured-before vs already-fractured-before patients was substantially equal (45.19±2.88nmol/L vs 54.55±4.11nmol/L, difference not statistically significant p=0.109).

Dividing patients by sex, and not considering vitaminD intake: mean vitaminD in males is 43.79±2.64nmol/L, while in females 55.05±2.98nmol/L. The women value is above the level of guaranteed dietary-calcium absorption. A relative higher percentage of supplements-intake was found in females compared to males (42%vs22.3%).

81 patients suffer from vitaminD deficiency (<30nmol/L), though 6 were supplemented. In contrast, only 36 (14% of the total) patients are above 75nmol/L (recommended value for osteoporotic patients), among them 75% took supplements before the index fracture.

Conclusions. Subjects with hypovitaminosisD can experiment fragility fractures, nonetheless supplementation alone doesn't prevent a new event. We emphasize that66.8% of patients with a previous fracture isn't even offered vitaminD-supplementation; nevertheless, some supplemented patients are hypovitaminous, indicating a non-optimal therapy.

P87 PARATHYROID HORMONE LEVEL AND ENDOCRINOPATHIES IN A POPULATION OF PATIENTS WITH FRAGILITY FRACTURE OF THE FEMUR: THE PADUAN EXPERIENCE OF THE MULTIDISCIPLINARY FRACTURE LIASON SERVICE (FLS)

Michele Cannito^{1,11}, Michela Ferrarese^{1,11}, Stefania Sella^{2,11}, Gaetano Paride Arcidiacono^{2,11}, Marco Onofrio Torres^{2,11}, Francesca Zanchetta^{2,11}, Alberta Cecchinato^{2,11}, Mor Peleg Falb^{2,11}, Chiara Ceolin³, Anna Bertocco³, Pietro Ruggieri⁴, Maria Grazia Rodà⁴, Enrico Sartorello⁵, Giovanna Romanato⁵, Andrea Venturin⁶, Vito Cianci⁷, Deris Gianni Boemo⁸, Maria Vittoria Nesoti¹², Mario Degan⁹, Stefano Masiero⁶, Alessandra Pizziol¹⁰, Sandro Savino³, Giuseppe Sergi³, Sandro Giannini^{11,2}, Valentina Camozzi^{1,11}

¹UOC Endocrinologia, Azienda Ospedale-Università di Padova, Padova, Italia;

²UOC Clinica Medica I, Azienda Ospedale-Università di Padova, Padova, Italia;

³UOC Geriatria, Azienda Ospedale-Università di Padova, Padova, Italia;

⁴UOC Clinica Ortopedica Traumatologica, Azienda Ospedale-Università di Padova, Padova, Italia;

⁵UOC Ortopedia e Traumatologia OSA, Azienda Ospedale-Università di Padova, Padova, Italia;

⁶UOC Riabilitazione Ortopedica, Azienda Ospedale-Università di Padova, Padova, Italia;

⁷UOC Accettazione e Pronto Soccorso, Azienda Ospedale-Università di Padova, Padova, Italia;

⁸UOC Direzione Medica Ospedaliera, Azienda Ospedale-Università di Padova, Padova, Italia;

⁹UOC Direzione delle Professioni Sanitarie, Azienda Ospedale-Università di Padova, Padova, Italia;

¹⁰UOSD Accettazione e Pronto Soccorso OSA, Azienda Ospedale-Università di Padova, Padova, Italia;

¹¹Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova, Padova, Italia;

¹²UOC Direzione Medica OSA, Azienda Ospedale-Università di Padova, Padova, Italia

Introduction. It's well known that the most frequent causes of secondary hyperparathyroidism are hypovitaminosisD and renal insufficiency, both interfering with bone fragility, along with other endocrinopathies. We explore these interactions in patients admitted for hip fracture collected within our hospital FSL framework.

Methods. FLS model reports to our team ED-access of patients with diagnosis of hip fracture and age ≥ 50 years (traumatic/neoplastic/periprosthetic fractures are excluded). All patients undergo anamnestic query and are divided into risk classes according to MPI-score. Laboratory testing of phospho-calcium metabolism is performed.

Results. From March to July 2023, the analyzed population included 252 patients with average age 82.74 ± 0.57 years; 46 patients (18%) are diabetic, 26 (10%) had other endocrinological comorbidities (70% with hypothyroidism, 1 endogenous hypercorticism, 3 patients with known alterations of fosfo-calcium metabolism, that virtuously were already on antiresorptive treatment). From our laboratory data during hospital stay, 52% of pa-

tients presented a secondary hyperparathyroidism. The mean value of PTH is 44.80 ± 3.42 ng/L (range 11.7-596, n.v. 6.5-36.8 ng/L), mean vitaminD is 48.84 ± 2.42 nmol/L (range 8-162) and mean creatinine is 0.93 ± 0.61 mg/dL (range 0.37-6.18).

Linear regression between PTH and vitaminD (excluding stage IV-V CKD) shows an inverse statistically significant correlation ($Y = -0.12x + 46.84$; $p = 0.0092$).

Linear regression between PTH and creatinine (excluding severe hypovitaminosisD) shows a direct statistically significant correlation ($y = 13.5x + 29.45$; $p < 0.0001$).

In a multivariate analysis of the whole population, renal function seems to be the most determinant in the increase of PTH value: this also in accordance with the older age of patients.

Conclusions. Our data confirms what is known from scientific literature. It may be suggested that the increase in PTH level, both associated with hypovitaminosisD and renal impairment, could be one of the causes of bone fragility in these patients. In fractured patients the presence of endocrinological comorbidities should be investigated.

P88 PREVALENCE AND CORRELATES OF VITAMIN D DEFICIENCY IN A LOCAL REGISTRO OF OSTEOPOROSI IN AST 5 MARCHE

Filippo Feliziani, Mario Sfrappini, Lucia Lelli, Pietro Infriccioli
 AST 5 Marche, San Benedetto del Tronto, Italia

Introduction. Vitamin D inadequacy or deficiency (VDID) has been reported in a high percentage of otherwise healthy individuals. Factors that may contribute to the high prevalence of VDID in the population include low intake of vit.D in the diet, poor sunlight exposure, decrease in cutaneous vitamin D synthesis, use of certain drugs, poor mobility, alcohol intake, and tobacco smoking.

VDID has been correlated to a host of adverse conditions, including rickets, osteoporosis, osteomalacia, muscle diseases, depression, cognitive dysfunction. Objectives: The purpose of this study was to report the prevalence and correlates of vitamin D inadequacy in a sample of 690 patients admitted to inpatient or day hospital treatment at the San Benedetto del Tronto (AP) AST 5 Hospital between gennuary 2022 and july 2023

Methods: We retrospectively evaluated the prevalence of VDID in 690 5 between 2022 and july 2023 in the AMBULATORIO OSTEOPOROSI AST 5

Results. VDID was detected in 621/690 (90%) patients, of wich 90/120 (75%) women being treated for cancer, 100% of patients over 93 years old (90), 35 of 50 (70%) residential inpatients, 130/200 (65%) patients taking psycho-active drugs. No differences in VDID were noted between inpatients and outpatients.

Physical activity and regular diet were positively correlated with vitamin D levels whereas age, tobacco smoking, PTH, CTX and alkaline phosphatase levels were negatively correlated. Statistically significant differences were found among smokers vs. non-smokers and active vs. non active subjects in all study groups.

Conclusions. VDID was highly prevalent in our sample. In addition to vitamin D supplementation, psychosocial intervention able to promote and sustain physical activity, appropriate diet, quitting smoking and sensible sun exposure. To prevent and treat VDID Local events will be promoted in according with regional PDTA for Osteoporosis

P89 SEMBRAVA PAGET, MA...

Carlo Cagnoni, Esther Centenara, Davide Romano, Costanza Bosi
 Azienda USL, Piacenza, Italia

Paziente di 23 anni, maschio, originario del Gambia.

Antefatto. In seguito ad evento traumatico accidentale, Rx costale, eseguito in PS con evidenza di lesioni osteoaddensanti in assenza di fratture. A completamento, Rx rachide in toto, bacino, femore e tibia bilaterali e cranio: lesioni analoghe (interpretate come suggestive per Paget); inoltre, deformazioni vertebrali multiple a lente biconcava.

Gestione. Al momento dell'osservazione, residua minima dolorabilità in sede di contusione toracica; non altri sintomi. Al quadro metabolico, carenza di vit D (8,1 ng/ml), normalità dei restanti parametri: in particolare CTX ed ALP ossea. Esclusi mieloma multiplo e neoplasie non ematologiche. Contestualmente evidenziata anemia microcitica, risultata compatibile con drepanocitosi alla elettroforesi della emoglobina (Hb S 70% e fetale 7.5%). Scintigrafia ossea total-body, negativa per neoplasia e Paget.

Osservazioni. La drepanocitosi è una emoglobinopatia congenita (Hb S) caratterizzata da deformazione delle emazie causante ostruzione microvascolare, iposiemia tissutale, crisi emolitiche con dolore acuto ed infarti tissutali.

Lo scheletro, è interessato da lesioni acute (fratture da stress, crolli vertebrali, osteomielite) e croniche (ne-crosi asettica) che frequentemente costituiscono i segni di esordio clinico. Osteopenia ed osteoporosi sono comuni, con prevalenza nei giovani adulti del 60%. L'incidenza di fratture è del 55% al rachide lombare (morfologia a lente biconcava) e del 15% al collo del femore. La perdita di massa ossea è secondaria all'iperplasia midollare, alla ridotta attività osteoblastica e al difetto di mineralizzazione, favorita da elevati livelli di citochine pro-infiammatorie.

Rilevanti anche la carenza di vitamina D e la malnutrizione.

Con l'avanzare dell'età è frequente l'osteosclerosi, soprattutto nel genotipo misto S/β-thalassemia, con elevati valori apparenti di BMD per infarto osseo plurifocale recidivante e relativi fenomeni riparativi. Il rischio fratturativo rimane ugualmente elevato.

Condivisa è l'indicazione alla supplementazione di vitamina D, da valutare con prudenza l'impiego di bis-fosfonati vista l'elevata suscettibilità ad osteonecrosi (sede mandibolare compresa).

P90 STUDIO PILOTA, VALUTAZIONE DELL'INTEGRAZIONE DI SILICIO + COLECALCIFEROLO + VITAMINA K2 VERSUS COLECALCIFEROLO, IN PAZIENTI AFFETTI DA IPOVITAMINOSI D

Anna De Giovanni², Annalisa Marzi², Felicita Pagella², Lucia Pellegrino², Francesco Iencinella², Daniele Benatti², Silvia Dibenedetto², Marta Ponzano³, Francesco Ventura⁴, Laura Mori², Stefania Canneva¹

¹*Clinica di Neuroriabilitazione, Ospedale Policlinico IRCCS San Martino, Genova, Italia;*

²*Università degli studi di Genova, dipartimento di Neuroscienze (DINO GMD), Genova, Italia;*

³*Università degli studi di Genova, dipartimento di Scienze della Salute (DISSAL), Genova, Italia;*

⁴*Clinica di Riabilitazione Generale e Oncologica, Ospedale Policlinico IRCCS San Martino, Genova, Italia*

In letteratura è dimostrato che un adeguato introito di vitamina D sia fondamentale per la salute dell'osso, in caso di ipovitaminosi la molecola di riferimento è il colecalciferolo. Recenti evidenze dimostrano il ruolo aggiuntivo del Silicio nel metabolismo osseo, in particolare attualmente è in commercio la forma complessata con la vanillina (OSA-VC). Questo è il primo studio in letteratura che valuta l'efficacia dell'OSA-VC associato alle vitamine D3 e K2 (Sildi©) versus la sola integrazione di colecalciferolo in pazienti affetti da ipovitaminosi D. Abbiamo attualmente reclutato 29 pazienti, 15 operati di protesi d'anca per coxartrosi (PTA) e 14 provenienti dall'ambulatorio Osteoporosi della Clinica di Neuroriabilitazione dell'Ospedale Policlinico San Martino IRCCS. Al baseline abbiamo sottoposto i pazienti ad esami ematochimici del turnover osseo, al questionario DefraCalc, a una valutazione dell'equilibrio, del dolore, della sfera cognitiva ed una MOC-DEXA. I pazienti hanno successivamente ricevuto randomicamente una supplementazione con Colecalciferolo o Sildi©.

Alla MOC-DEXA abbiamo individuato 12 pazienti con osteoporosi e 8 con osteopenia. Abbiamo rilevato una correlazione significativa ($p < 0.001$) tra i valori sierici di 25OHvitD3 e il T-score vertebrale in entrambi i gruppi, con una correlazione maggiore nei pazienti sottoposti a intervento di protesizzazione. Nei 15 pazienti operati di PTA abbiamo riscontrato un T-score vertebrale inferiore al gruppo non sottoposto a intervento, dato che trova conferma in letteratura, con il riscontro di un'elevata percentuale di pazienti con osteoporosi in esiti di PTA. Risulta pertanto importante effettuare una valutazione per rischio fratturativo anche in questa categoria di pazienti. Dopo 3 mesi verranno valutati i possibili miglioramenti negli outcome motori, nella percezione del dolore e nei livelli sierici della 25OHvitD3 ed eventuali differenze tra i due gruppi di trattamento. È nostra intenzione incrementare la numerosità campionaria, per rendere i dati maggiormente significativi. Tutti i pazienti verranno poi rivalutati dopo 18 mesi con MOC-DEXA.

P91 CONFRONTO TRA ROMOSUZUMAB (ROMO) E TERIPARATIDE (TPTD) SUGLI EFFETTI SULL'OSSO CORTICALE E TRABECOLARE UTILIZZANDO IL MODELLING 3D DA IMMAGINI DXA IN DONNE CON OSTEOPOROSI (OP) POSTMENOPAUSALE PRECEDENTEMENTE IN TERAPIA CON BIFOSFONATI (BP)

E. Michael Lewiecki¹, Donald Betah², Ludovic Humbert³, Cesar Libanati⁴, Mary Oates², Yifei Shi², Renaud Winzenrieth³, Serge Ferrari⁵, Fumitoshi Omura⁶

¹*New Mexico Clinical Research & Osteoporosis Center, Albuquerque (NM), United States of America;*

²*Amgen Inc, Thousand Oaks (CA), United States of America;*

³*3D-SHAPER Medical, Barcellona, Spain;*

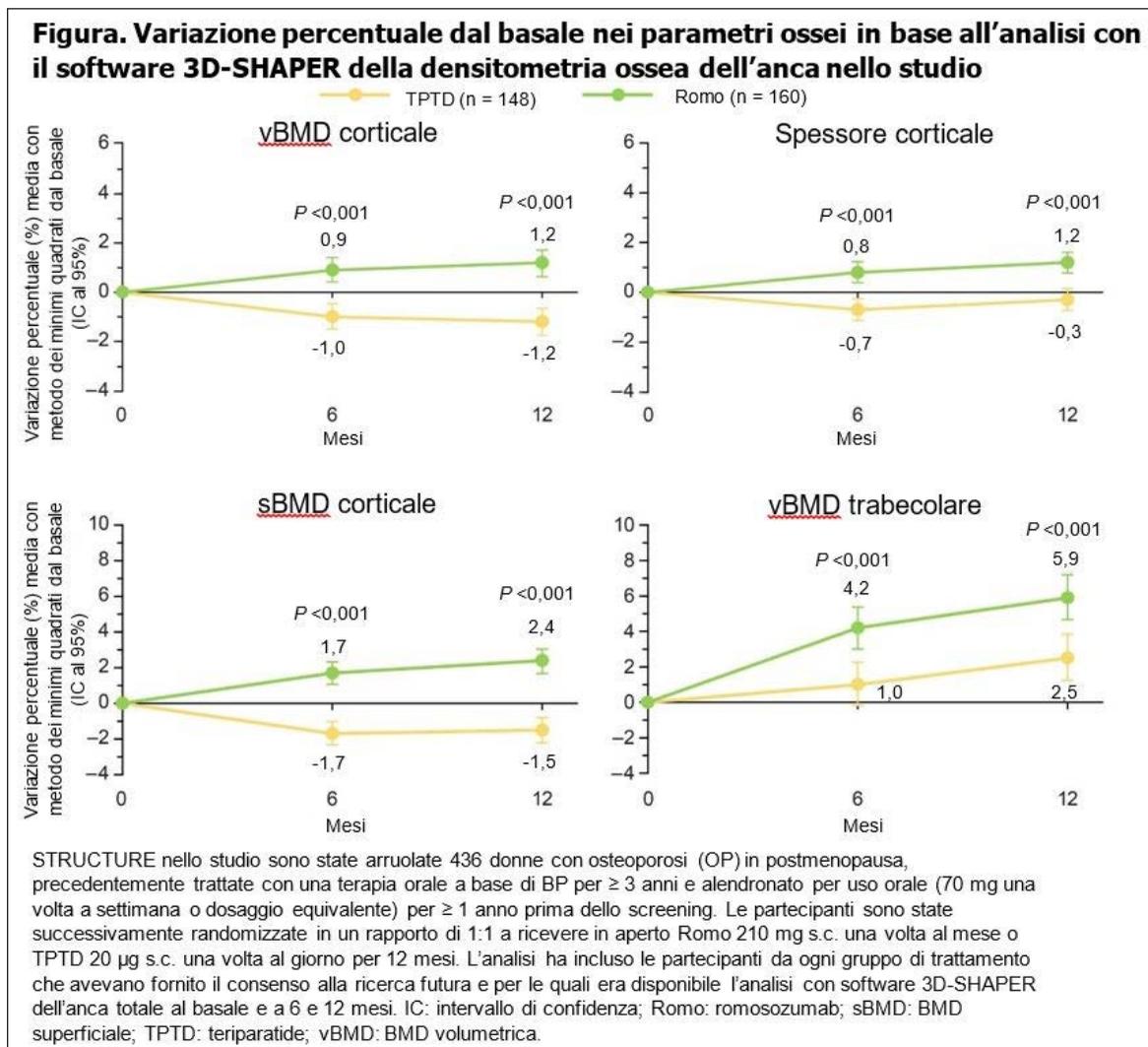
⁴*UCB Pharma, Bruxelles, Belgium;*

⁵*Geneva University Hospital, Ginevra, Switzerland;*

⁶*Koenji Orthopedics Clinic, Tokyo, Japan*

Introduzione. Nello STRUCTURE, abbiamo registrato maggiori miglioramenti in termini di BMD areale al femore e colonna vertebrale a 12M con Romo rispetto a TPTD. Significativi miglioramenti sono stati riscontrati in termini di BMD volumetrica (vBMD) integrale e corticale al femore in base alla QCT con Romo ma non con TPTD a 12M. I miglioramenti in termini di vBMD trabecolare (TvBMD) non hanno mostrato differenze significative. La QCT non è ampiamente disponibile nella pratica clinica, per questo abbiamo usato DXA modelling femorale per valutare le variazioni dei parametri a livello corticale

e trabecolare. In STRUCTURE, erano arruolate 436 donne con OP postmenopausale, precedentemente trattate con BP, randomizzate 1:1 in aperto a Romo o TPTD per 12M. In questa analisi sono stati inclusi i dati relativi alle partecipanti sottoposte a densitometria ossea del femore al basale (BL), M e 12M. Abbiamo impiegato il software 3D-SHAPER per generare modelli 3D simili alla QCT per ogni paziente da esami DXA femore totale. È stata valutata la variazione percentuale da BL a 6M e 12M in termini di vBMD corticale (CvBMD), spessore corticale (Cth), BMD della superficie corticale (CsBMD) e TvBMD.



Risultati. 308 pazienti sono state incluse (Romo:160; TPTD:148). I maggiori incrementi in termini di CvBMD, Cth, CsBMD e TvBMD sono stati osservati con Romo già a 6M rispetto a TPTD ($p < 0,001$; figura). Ulteriori miglioramenti sono stati osservati fino a 12M ($p < 0,001$). Il trattamento con TPTD ha portato a riduzioni in termini di CvBMD, Cth e CsBMD.

Conclusioni. Questi risultati confermano la superiorità di Romo rispetto a TPTD per i comparti corticale e trabecolare del femore a 6M/12M nelle donne con OP severa postmenopausale, precedentemente esposte ai BP. Inoltre supportano l'uso di Romo rispetto a TPTD come terapia d'elezione nelle donne ad alto rischio di frattura nonostante terapia con BP.

P92 ZOLEDRONATO DOPO SOSPENSIONE DI DENOSUMAB: DUE È MEGLIO CHE UNO?

Giorgia Grassi¹, Alberto Ghielmetti², Marta Zampogna², Federico Nicolì², Serena Palmieri^{1,2}, Maura Arosio^{1,2}, Cristina Eller-Vainicher¹

¹UOC Endocrinologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano, Italia;

²Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano, Italia

Background. La sospensione di Denosumab (Dmab) determina un aumento del telopeptide c-terminale (CTX) associato alla perdita della massa ossea (BMD) guadagnata e all'incidenza di fratture vertebrali multiple (mVFX). Questo fenomeno è più pronunciato se eseguite >5 iniezioni di Dmab ed è parzialmente arginato dalla successiva somministrazione di 5 mg di acido zoledronico (ZOL). Nel nostro studio retrospettivo abbiamo confrontato l'andamento della BMD e l'incidenza di mVFX dopo la sospensione di Dmab in pazienti trattati con >5 iniezioni ed un solo ZOL successivamente (gruppo A), con pazienti in cui veniva effettuato un secondo ZOL 6 mesi dopo il primo in caso di CTX>280 ng/ml (gruppo B), come suggerito dal *position statement* dell'*European Calcified Tissue Society* (ECTS).

Risultati. Abbiamo incluso 25 pazienti nel gruppo A e 28 nel gruppo B. Dopo sospensione, la Δ BMD e l'incidenza di mVFX erano sovrapponibili [-3.7 vs -5.3%, $p=0.432$; -3.3

vs -1.7%, $p=0.466$; -3.3 vs -2.0%, $p=0.334$; 4 vs 7.1%, $p=0.543$; rispettivamente Δ colonna lombare (LS), Δ collo femorale (FN), Δ femore totale (FT) e mVFX nel gruppo A e B]. Nel gruppo B l'82% dei pazienti presentava un CTX>280 ng/ml 6 mesi dopo il primo ZOL e ne ha eseguito un secondo (sottogruppo B2). In questo sottogruppo si osservava una riduzione significativa della BMD LS dopo sospensione, mentre il sottogruppo con CTX<280 ng/ml 6 mesi dopo il primo ZOL (sottogruppo B1), presentava una BMD LS stabile (-6.7 \pm 6.0 vs 2.1 \pm 7.3%, $p=0.018$). Δ FN, Δ FT e l'incidenza di mVFX risultavano invece sovrapponibili ma i 2 pazienti con mVFX incidenti appartenevano entrambi al sottogruppo B2.

Conclusioni. Nei pazienti che sospendono Dmab dopo >5 iniezioni e non presentano CTX soppresso 6 mesi dopo il primo ZOL, la somministrazione di una seconda dose di ZOL non risulta sufficiente per mantenere la BMD guadagnata e ridurre l'incidenza di mVFX.

P93 ANORESSIA NERVOSA: STUDIO OSSERVAZIONALE SU SALUTE OSSEA E BIOIMPEDEZIOMETRIA

Gemma Marcucci¹, Cristiano Dani², Luisella Cianferotti¹, Federica Cioppi³, Letizia Vannucci³, Carla Signorini¹, Eleonora Rossi², Emanuele Cassioli², Arianna Ida Altomare², Elena Borri², Alessandra De Martino², Giovanni Castellini², Valdo Ricca², Laura Masi³

¹Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze, Italia;

²Unità di Psichiatria, Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, Italia;

³SOD Malattie del Metabolismo Minerale e Osseo, Ospedale Universitario di Firenze, CTO-Careggi, Firenze, Italia

Introduzione. L'anoressia nervosa (AN) è spesso associata a riduzione della densità minerale ossea (BMD) e un aumentato rischio fratturativo. Lo scopo dello studio è stato la valutazione dei parametri clinici, biochimici e strumentali della "salute ossea", e la correlazione tra i dati densitometrici e bioimpedenziometrici.

Metodi. Uno studio osservazionale, retrospettivo, monocentrico, è stato condotto su pazienti con AN. Sono stati eseguiti: valutazione fattori di rischio per fragilità ossea, esami biochimici del metabolismo osseo, MOC DEXA e bioimpedenziometria. Le analisi statistiche utilizzate includono: coefficiente di correlazione di Pearson, correlazioni corrette per età, e ANOVA (Bonferroni post-hoc test).

Risultati. Sono state reclutate 85 pazienti femmine (età media: 25.39 \pm 10.19 anni) con AN, e body mass index medio di 15.47 \pm 1.38 kg/m². La durata media di malattia era 8.7 \pm 11.3 anni. I valori medi di BMD L1-L4 era-

no 0.870 \pm 0.13 g/cm² con z-score -1.46 \pm 1.21, BMD collo femore 0.750 \pm 1.44 g/cm² con z-score -1 \pm 1.16, BMD femore totale 0.820 \pm 0.91 g/cm² con z-score -1.4 \pm 0.8. Lo z-score era <-2 nel 34.6% delle pazienti a livello lombare e nel 18.6% al collo femore. Gli esami del metabolismo minerale hanno mostrato parametri nella norma, ad eccezione dei livelli medi di 25(OH)D₃ lievemente al di sotto del range di normalità (29.6 \pm 10.9 ng/ml). Lo studio ha mostrato una correlazione significativa tra free fat mass (FFM) e BMD lombare (r :+0.33, p :0.04), BMD collo femore (r :+0.38, p :0.017), z-score collo femore (r :+0.41, p :0.011). Due pazienti ebbero fratture spontanee.

Conclusioni. La correlazione positiva significativa tra FFM e valori densitometrici descritta pone le basi per ulteriori studi di correlazione tra i questi parametri, misurati con metodiche di largo utilizzo, al fine di valutare FFM come fattore di rischio predittivo di riduzione di bassa massa ossea in pazienti affetti da AN.

P94 LA FRAGILITÀ NEL MULTIDISCIPLINARY FRACTURE LIASON SERVICE (FLS): DATI PRELIMINARI DALL'ESPERIENZA DI PADOVA

Cristina Simonato¹, Giulia Termini¹, Chiara Ceolin¹, Anna Bertocco¹, Martina Dall'Agnol¹, Chiara Ziliotto¹, Carlotta Andaloro¹, Gaetano Paride Arcidiacono², Stefania Sella², Valentina Camozzi³, Francesca Zanchetto², Marco Onofrio Torres², Michele Cannito³, Maria Grazia Rodà⁴, Pietro Ruggeri⁴, Enrico Sartorello⁵, Giovanna Romanato⁵, Andrea Venturin⁶, Vito Cianci⁷, Boemo Deris Gianni⁸, Nesoti Maria Vittoria⁸, Mario Degan⁹, Alberta Cecchinato², Martin Diogo², Michela Ferrarese³, Stefano Masiero⁶, Mor Peleg Falb², Alessandra Pizzio¹⁰, Sandro Savino¹¹, Sandro Giannini², Giuseppe Sergi¹

¹UOC Geriatria, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

²UOC Clinica Medica 1, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

³UOC Endocrinologia, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

⁴UOC Clinica Ortopedica Traumatologica, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

⁵UOC Ortopedia e Traumatologia OSA, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

⁶UOC Riabilitazione Ortopedica, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

⁷UOC Accettazione e Pronto Soccorso, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

⁸UOC Direzione Medica Ospedaliera OSA, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

⁹UOC Direzione delle Professioni Sanitarie, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

¹⁰UOSD Accettazione e Pronto Soccorso OSA, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

¹¹Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova, Italia

Introduzione. La fragilità presenta elevata prevalenza tra i pazienti anziani con frattura di femore ed è associata ad outcome sfavorevoli quali complicanze postoperatorie, prolungata degenza ospedaliera, riospedalizzazioni e mortalità. Il Multidimensional Prognostic Index (MPI) è uno score accurato per riconoscere precocemente la fragilità e stimare la prognosi dei pazienti anziani ospedalizzati. Presentiamo i dati preliminari raccolti secondo il modello FLS istituito nel nostro Ospedale.

Metodi. Presso l'Azienda Ospedale-Università Padova abbiamo sviluppato un modello FLS per identificare all'accesso in PS i pazienti con età ≥ 50 con frattura del femore da fragilità (escluse fratture da trauma maggiore/dovute a lesioni ossee neoplastiche preesistenti). Nel gruppo FLS sono stati inclusi diversi specialisti: Geriatri, Internisti, Chirurghi Ortopedici e Fisiatri. I dati clinici, laboratoristici e il MPI (ottenuto combinando i punteggi di MNA, SPMSQ, ESS, ADL, IADL, polifarmacoterapia, stato coabitativo, e CIRS) sono stati inseriti in un sistema gestionale di raccolta dati.

Risultati. Tra marzo-luglio 2023 sono stati valutati 252

pazienti (69.8% donne) di età media 84 anni (54-100). Il 45.3% presentava un $MPI \leq 0.33$, indicativo di basso rischio di mortalità a un anno. In base al rischio fratturativo calcolato secondo DeFRA e al genere non si osservavano significative differenze di MPI; analizzando le singole componenti (domini cognitivo/sociale/nutrizionale/comorbidità), le donne risultavano vivere più frequentemente da sole (42.0% vs 17.9%, $p=0.002$), mentre gli uomini presentavano un maggior tasso di comorbidità, specialmente diabete mellito (26.3% vs 14.8%, $p=0.03$), broncopneumopatia cronica ostruttiva (14.5% vs 6.3%, $p=0.05$) e neoplasie (36.8% vs 15.3%, $p<0.001$). Tra i parametri biumorali del metabolismo fosfocalcico, è stata osservata una correlazione tra i punteggi MPI e ALP totale ($r=0.30$, $p=0.03$); lo SPMSQ correlava con i livelli di calcio e vitamina D ($r=-0.20$, $p=0.02$ e $r=-0.16$, $p=0.03$, rispettivamente).

Conclusioni. Il nostro modello multidisciplinare FLS consente l'identificazione della fragilità nel paziente anziano con frattura di femore al fine di ottimizzarne la gestione e l'outcome in seguito all'evento fratturativo.

P95 LONG-TERM BONE MINERAL DENSITY CHANGES IN KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS TREATED WITH DENOSUMAB: A QUASI-EXPERIMENTAL STUDY

Angelo Fassio¹, Stefano Andreola², Davide Gatti¹, Francesco Pollastri¹, Matteo Gatti^{1,3}, Paolo Fabbrini³, Giovanni Gambaro², Chiara Caletti², Maurizio Rossini¹, Ombretta Viapiana¹, Riccardo Bixio¹, Giovanni Adami¹

¹Rheumatology Unit, University of Verona, Italy; ²Nephrology Unit, University of Verona, Italy;

³Department of Nephrology and Dialysis, Ospedale Bassini, ASST Nord Milano-Cinisello Balsamo, Milan, Italy

Background and hypothesis. Data on the effectiveness of denosumab on osteoporosis after kidney transplantation are still limited. In this quasi-experimental prospective study, we investigated the long-term Bone Mineral Density (BMD) changes in kidney transplant recipients (KTRs) treated with denosumab compared to untreated KTR controls.

Methods. We enrolled KTRs treated with denosumab 60 mg/six months for four years. An untreated control group of sex and age-matched KTRs with a 1:1 ratio was included. The primary outcome measure was change in BMD assessed by Dual-energy X-ray Absorptiometry over four years. Data on serum creatinine, alkaline phosphatase (ALP), parathyroid hormone, and 25-hydroxy vitamin D were collected. All patients received oral cholecalciferol and calcium supplementation.

Results. 23 denosumab-treated KTRs were enrolled, as well as 23 controls. The mean time from transplant to

the start of denosumab therapy was 7.8 ± 7.6 years. The treated arm showed a significant increase from baseline in BMD at the lumbar spine (LS) ($9.0 \pm 10.7\%$, $p < 0.01$), and total hip (TH) ($3.8 \pm 7.9\%$, $p = 0.041$).

The control arm showed a significant decrease at all sites ($-3.0 \pm 7\%$, $p = 0.041$ at the LS; $-6.3 \pm 9.2\%$, $p = 0.003$ at the TH; $-6.7 \pm 9.3\%$, $p = 0.003$ at the FN). The between-group differences in percent BMD changes were statistically significant at all sites. Similar results were found for the respective Z-scores.

The ALP serum levels significantly decreased from baseline only in the denosumab with a significant between-groups difference ($p = 0.032$). No significant changes in serum creatinine, cases of hypocalcaemia or acute graft rejection were observed.

Conclusions. Four years of denosumab therapy increased BMD in KTRs, while untreated controls showed significant BMD losses at all sites.

P96 VALUTAZIONE DELLA QUALITÀ OSSEA IN PAZIENTI CON DIABETE MELLITO DI TIPO 2 MEDIANTE LA TECNOLOGIA REMS

Fiorella Anna Lombardi¹, Paola Pisani¹, Chiara Stomaci¹, Maurizio Muratore², Marco Di Paola¹, Roberto Franchini¹, Ernesto Casciaro¹, Francesco Conversano¹, Sergio Casciaro¹

¹Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Lecce, Italia;

²Ospedale Vito Fazzi, ASL-LE, Lecce, Italia

Introduzione. In pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (T2DM) il rischio di fratture da fragilità è elevato, sebbene non quanto nel diabete mellito di tipo 1 (T1DM). Studi di metanalisi hanno confermato un rischio di frattura dell'anca raddoppiato nel T2DM rispetto ai non diabetici. Chi soffre di T2DM mostra una massa ossea aumentata, mentre ad essere compromessa è la qualità dell'osso, l'eccesso di glucosio in circolo in questi pazienti va in parte a legarsi alle fibre di collagene generando un'alterazione della qualità del tessuto osseo. Questo studio propone l'uso della tecnologia REMS (Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry) e del parametro qualitativo adimensionale Fragility Score (FS) che aumenta all'aumentare della fragilità ossea, per la valutazione della qualità della microarchitettura ossea.

Materiali. Una coorte di 24 pazienti donne caucasiche con T2DM nel range 20-80 anni e dei relativi controlli bilanciati per età e BMI sono stati sottoposti a scansioni

REMS sul femore prossimale. È stato eseguito un t-test per valutare la differenza dei valori di BMD e FS ottenuti tra i due gruppi.

Risultati. La media \pm SD di età e BMI è stata calcolata per entrambi i gruppi risultando rispettivamente pari a 63.8 ± 14.8 anni e $26.3 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$ nei pazienti diabetici e 63.7 ± 14.8 anni e $26.2 \pm 3.7 \text{ kg/m}^2$ per i controlli. Il valore di FS misurato con la tecnologia REMS è risultato significativamente più alto nei pazienti con T2DM rispetto ai controlli (38.8 vs 37.4 , $p = 0.03$); rispettivamente.

Conclusioni. I risultati suggeriscono che nei pazienti affetti da T2DM la qualità (FS) dell'osso risulta significativamente compromessa rispetto ai controlli, come atteso. A tal proposito REMS rappresenta un valido strumento diagnostico per la gestione e il monitoraggio della salute ossea nei pazienti affetti da T2DM, migliorando la diagnosi di osteoporosi e la valutazione del rischio di frattura in questi pazienti.

P97 CARENZA DI VITAMINA D E MORTALITÀ CARDIOVASCOLARE: ANALISI RETROSPETTIVA DELLA COORTE “OSTEOPOROSI DI SIENA”

Filippo Pirrotta¹, Guido Cavati¹, Christian Mingiano¹, Daniela Merlotti², Ranuccio Nuti¹, Alberto Palazzuoli³, Luigi Gennari¹

¹Dipartimento di Medicina e Neuroscienze, Università di Siena, Policlinico Le Scotte, Siena, Italia;

²Dipartimento di Scienze Mediche, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena, Italia;

³Unità Operativa di Malattie Cardiovascolari, Dipartimento Cardio-Toracico e Vascolare, Ospedale Le Scotte, Università di Siena, Italia

La vitamina D (25OHD) è una vitamina liposolubile che svolge un ruolo chiave nel metabolismo osseo, in particolare nella regolazione dell'omeostasi fosfo-calcica. Le malattie cardiovascolari (CVD) rappresentano la principale causa di morbilità e mortalità nei paesi occidentali. A seguito del ritrovamento del recettore della vitamina D all'interno del sistema cardiovascolare, sono stati effettuati numerosi studi in merito agli effetti della 25OHD nelle CVD.

In questa analisi retrospettiva, abbiamo studiato le relazioni tra 25OHD e l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco (HF), la mortalità complessiva e quella cardiovascolare. Tra il 2004 e il 2009 abbiamo eseguito un campionamento casuale, stratificato per età, di uomini anziani e donne in menopausa nei registri dei Medici di medicina generale di Siena. In totale, abbiamo arruolato 174 maschi (media±DS, 65,9±6 anni) e 975 femmine (62,5±6 anni). Abbiamo studiato l'associazione tra stato 25OHD e ospedalizzazione per scompenso cardiaco o

cause di mortalità. Un totale di 51 soggetti (12 maschi e 39 femmine) erano stati ricoverati per scompenso cardiaco acuto. Al termine dell'indagine risultavano vivi 931 individui, mentre 187 erano deceduti (43 maschi e 144 femmine). Una percentuale maggiore di pazienti deceduti mostrava bassi valori di 25OHD (in particolare livelli inferiori a 20 ng/mL). Una tendenza simile è stata osservata per quanto riguarda la prevalenza di pazienti con livelli di 25OHD inferiori a 20 ng/ml deceduti per stroke (RR=2,15; IC al 95% 0,98–4,69; p=0,06). Dal nostro studio emerge che bassi livelli di 25OHD possono essere predittivi di mortalità cardiovascolare, anche se per capire se la carenza di 25OHD rappresenti una causa primitiva o sia un cofattore dell'aumento della mortalità cardiovascolare dovrebbero essere eseguiti ampi studi prospettici specifici, per valutare il rischio cardiovascolare, includendo una valutazione dettagliata della disfunzione cardiaca e la caratterizzazione delle lesioni aterosclerotiche.

P98 PER ORA BONE BUILDERS E POI?

Maria Cristina Stornelli¹, Angelo Raffaele²

¹Università degli Studi dell'Aquila, l'Aquila, Italia;

²UOC Geriatria e Lungodegenza, Avezzano, Italia

Caso clinico. Viene presa in carico nel nostro ambulatorio una donna di 54 anni affetta da acidosi tubulare renale, litiasi renale, IVU ricorrenti da *Proteus Mirabilis*, celiachia, tiroidite di Hashimoto, spondiloartropatia siero negativa e osteoporosi fratturativa vertebrale trattata presso altro centro per 3-4 anni con infusione endovenosa di Neridronato, in seguito alla quale ha sviluppato osteonecrosi mandibolare trattata chirurgicamente. La paziente presenta familiarità per fratture maggiori, è in menopausa, non assume farmaci, è fumatrice, BMI nella norma, BMD: T score colonna: -3.5 e T score femorale: -3.3, RX lombo-sacrale con morfometria: “frattura a lente biconcava di T8, frattura a cuneo di T9, frattura grave di T11, avvallamento limitante somatica superiore con riduzione in altezza del 15% di L2 e L3”, esami ematochimici di primo livello non alterati.

Discussione. Per la nostra paziente abbiamo due opzioni terapeutiche: iniziare con Teriparatide e proseguire con Romosozumab o usare direttamente Romosozumab. La storia clinica della paziente, i molteplici fattori

di rischio e le numerose fratture da fragilità espongono la paziente ad elevato rischio rifratturativo. La pregressa osteonecrosi mandibolare è un fattore limitante sull'utilizzo dei Bifosfonati e rende difficile la scelta terapeutica sequenziale dopo i trattamenti iniziali. L'utilizzo di Teriparatide permette di trattare la paziente per ventiquattro mesi, di aumentare la formazione di nuovo tessuto osseo, di fornire un certo grado di riparazione dei difetti architettonici dello scheletro osteoporotico e di offrire potenziali effetti benefici sulla salute parodontale. La litiasi renale e le IVU ricorrenti impongono uno stretto monitoraggio della paziente. Proseguire con Romosozumab per dodici mesi permette nuova formazione ossea e riduzione del riassorbimento osseo. Resta indispensabile l'integrazione con Colecalciferolo e Citrato di calcio.

Conclusioni. Valutati i rischi e i benefici, la scelta terapeutica sequenziale, Teriparatide più Romosozumab, è risultata l'opzione terapeutica più vantaggiosa dato l'elevato rischio rifratturativo della giovane paziente.

P99 TERIPARATIDE COMBINED WITH DENOSUMAB AS TREATMENT OF ATYPICAL FEMUR FRACTURE IN OSTEOGENESIS IMPERFECTA: A CASE REPORT

Annamaria Buda¹, Cecilia Oliveri¹, Francesca Surace¹, Agostino Gaudio², Federica Bellone¹, Antonino Catalano¹, Nunziata Morabito¹

¹*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina, Italia;*

²*Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania, Italia*

Osteogenesis imperfecta (OI) is a rare inherited connective tissue disease with a broad range of phenotypes that leads to bone fragility and multiple fractures. In OI, defects of collagen structure and disruption of osteoblast differentiation cause cortical thickness abnormalities and altered trabecular microarchitecture. Bisphosphonates (BPs) represent the first line treatment, able to reduce of osteoclast bone resorption and to increase bone mineral density. Denosumab, as an alternative antiresorptive option, or teriparatide, as an anabolic treatment, have been also used in OI patients, but to our knowledge few data are available regarding the effects of the combination between denosumab and teriparatide in this setting. A 66 yrs old woman presented with a diagnosis of OI under a long lasting treatment with alendronate, and a medical history of multiple

fragility fractures (vertebral and non-vertebral fractures). After the occurrence of a new severe vertebral fracture, treatment with teriparatide has been started. After six months from the beginning of this therapy, a new atypical fragility fracture of the femur diaphysis occurred requiring surgical treatment. While maintaining teriparatide treatment, due to non-union, denosumab has been added for the next 12 months. After three months in combo treatment, an x-ray evidenced bone callus formation; moreover, an improvement of BMD was detected as well at the end of observation.

Adult patients with OI show higher rates of femoral fractures and non-unions. Our report represents the first evidence of possible benefit in atypical femoral fracture complicated by non-unions obtained with combination treatment between teriparatide and denosumab.

P100 CAN HR-PQCT COMPLEMENT DXA IN RARE SKELETAL DISEASES? PRELIMINARY RESULTS IN OSTEOGENESIS IMPERFECTA

Enrico Schileo¹, Silvia Gazzotti², Giulia Fraterrigo¹, Evelise Brizola³, Alice Moroni³, Marco Miceli², Alberto Bazzocchi², Luca Sangiorgi³, Fulvia Taddei¹

¹*Bioengineering and Computing Laboratory, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy;*

²*Diagnostic and Interventional Radiology, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy;*

³*Department of Rare Skeletal Disorders, IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna, Italy*

Introduction. Osteogenesis Imperfecta (OI) is a rare genetic skeletal disease characterized by bone fragility. OI patients routinely undergo Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA), which measures only areal bone mineral density (aBMD), and may not predict fracture risk in OI (see e.g. doi:10.1007/s11657-011-0054-z). This study aims to test how High Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography (HR-pQCT) imaging, which combines high resolution and low dose at peripheral sites, can complement DXA-aBMD in OI patients.

Methods. The present ongoing clinical study (CE AVEC 890/2022/Sper/IOR) is collecting imaging data on OI subjects (target n=40).

DXA (Hologic QDR Discovery Wi) images are collected at lumbar spine, hip, total body, and forearm (1/3 and ultradistal radius), returning aBMD with T- and Z-scores. HR-pQCT (XtremeCT II, SCANCO Medical AG) images are acquired at the ultradistal radius and tibia, measuring total, trabecular and cortical volumetric bone mineral density (vBMD), and microarchitectural parameters like trabecular thickness, cortical thickness, and trabecular separation.

Results. Preliminary results in 15 patients (7 females, 8 males, mean age 27 years):

- DXA at central sites would classify almost half of patients (7 vs 8) as normal based on T- and Z-scores (according to <https://iscd.org/learn/official-positions/>).
- HR-pQCT total (R²=0.80) and cortical (R²=0.69), but not trabecular vBMD correlate with DXA-aBMD at the ultradistal radius, but correlation is weaker/absent at other sites.
- Microstructural HR-pQCT measurements reveal a variable bone phenotype in OI but do not show (except for cortical thickness) significant correlations with any DXA-aBMD measurement.

Discussion. There is initial evidence of DXA/HR-pQCT cross-validation for site-specific density measurements at the ultradistal radius. As all trabecular HR-pQCT parameters are uncorrelated with DXA, and may depict OI bone phenotype variability, HR-pQCT imaging warrants to be further tested to improve the identification of OI patients at higher risk of fracture and the targeting of therapies.

P101 EXPLORING PRE-FRACTURE TREATMENT RATE IN PATIENTS WITH FRAGILITY HIP FRACTURE: INSIGHTS FROM A NOVEL FRACTURE LIAISON SERVICE (FLS) IN PADOVA

Marco Onofrio Torres¹, Gaetano Paride Arcidiacono¹, Francesca Zanchetta¹, Alberta Cecchinato¹, Martin Diogo¹, Mor Peleg Falb¹, Chiara Ceolin², Stefania Sella¹, Valentina Camozzi³, Anna Bertocco², Michele Cannito³, Michela Ferrarese³, Pietro Ruggieri⁴, Maria Grazia Rodà⁴, Enrico Sartorello⁵, Giovanna Romanato⁵, Andrea Venturin⁶, Vito Cianci⁷, Deris Gianni Boemo⁸, Maria Vittoria Nesoti⁹, Mario Degan¹⁰, Stefano Masiero⁶, Alessandra Pizzio¹¹, Sandro Savino¹², Giuseppe Sergi², Sandro Giannini¹

¹UOC Clinica Medica 1, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

²UOC Geriatria, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

³UOC Endocrinologia, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

⁴UOC Clinica Ortopedica Traumatologica, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

⁵UOC Ortopedia e Traumatologia OSA, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

⁶UOC Riabilitazione Ortopedica, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

⁷UOC Accettazione e Pronto Soccorso, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

⁸UOC Direzione Medica Ospedaliera, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

⁹UOC Direzione Medica Ospedaliera OSA, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

¹⁰UOC Direzione delle Professioni Sanitarie, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

¹¹UOSD Accettazione e Pronto Soccorso OSA, Azienda Ospedale-Università di Padova, Italia;

¹²Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova, Italia

Introduction. Fragility hip fractures are a major health and socio-economic concern, since they are associated with reduced autonomy and higher mortality rates. Early identification and treatment of skeletal fragility conditions are crucial to prevent fracture consequences; yet, the rate of anti-fracture therapy after a first fracture is still insufficient. Thus, major guidelines advocate post-fracture care models, such as Fracture Liaison Services (FLS), to narrow the gap between fractures and secondary prevention. Here, we present preliminary data from our hospital's FLS.

Methods. In March 2023, we implemented an FLS at the "Azienda Ospedale-Università di Padova" to identify patients aged ≥ 50 with hip fractures, excluding traumatic or pathological fractures. Our FLS model begins with an inpatient assessment to identify skeletal fragility risk factors, comorbidities, and pre-admission treatments.

Results. From March to July 2023, we evaluated 252 patients with a mean age of 84 years (range 54-100); 76 were males (30.2%). Prior to the index fracture, 91

patients (36.1%) were taking vitamin D supplements, while only 22 (8.7%) were on anti-fracture therapy. Age did not significantly affect pre-fracture treatment rate ($p=0.466$), but females had higher rate (11.4% vs. 2.6%, $p=0.024$). Patients with prior vertebral fractures had higher treatment rate (17.9% vs. 7.0%, $p=0.027$), while prior hip fractures did not ($p=0.829$); among 14 patients with prior hip fractures, only 1 (7.1%) received treatment before the index fracture. Factors associated with higher treatment rate included glucocorticoid therapy (42.8% vs. 7.9%, $p=0.015$), rheumatologic diseases (33.3% vs. 7.9%, $p=0.041$), and early menopause (21.1% vs. 7.7%, $p=0.048$). Pre-fracture treatment rate was not influenced by comorbidity (Charlson Comorbidity Index, $p=0.060$) or frailty (Multidimensional Prognostic Index, $p=0.852$).

Conclusions. Our data highlight the inadequacy of anti-fracture treatment rate, even among high-risk patients. Identifying major factors influencing this situation can help in promoting the adoption of measures to enhance anti-fractures therapy prescription.

P102 DANNO OSSEO DOPO LA CHEMIOTERAPIA PER IL LINFOMA: COMPLICANZA TARDIVA

Dalila Scaturro¹, Vitagliani Fabio², Lauricella Lorenza¹, Sofia Tomasello¹, Stefano Gonnelli³,
Giulia Letizia Mauro¹

¹Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Oncologiche e Stomatologiche, Università degli Studi di Palermo, Italia;

²Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche - Università degli Studi di Catania, Italia;

³Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Malattie Respiratorie e Trapianto Polmonare, Azienda Ospedaliera Universitaria di Siena, Italia

Introduzione. Nonostante i recenti miglioramenti della sopravvivenza dovuti ai progressi del trattamento, la qualità della vita dei pazienti con linfoma può essere compromessa dalle complicanze a lungo termine della terapia antineoplastica. Tra questi, un problema rilevante è la perdita di massa ossea e lo sviluppo di fratture da fragilità. Lo scopo dello studio è fornire ulteriori prove di complicanze scheletriche cliniche o subcliniche in correlazione alle variabili biologiche e ai marcatori di malattia ossea in pazienti con linfoma in remissione.

Metodi. Abbiamo condotto uno studio osservazionale trasversale su 29 soggetti con linfoma in remissione da almeno un anno sottoposti a pregresso trattamento antineoplastico. Abbiamo eseguito un dosaggio ematico di Vitamina D e PTH ed effettuato esame DEXA lombare e femorale ed RX colonna dorso-lombosacrale con conta morfometrica secondo Genant per la valutazione del metabolismo osseo. Inoltre sono stati somministrati dei questionari per la valutazione della disabilità in

relazione al tumore (FACT) e per la valutazione della qualità di vita (mini-Osteoporosis Quality of Life).

Risultati. Circa il 50% dei pazienti presentava osteoporosi, con una prevalenza di fratture vertebrali del 65,5% e il 62% aveva un alto grado di disabilità in relazione al linfoma. Nella maggior parte dei pazienti abbiamo riscontrato ipovitaminosi D (82,8%) e nel 20,7 alti livelli di PTH. Valori elevati di PTH erano presenti soprattutto in pazienti con età avanzata e sottoposti a trattamento antineoplastico combinato con chemio e radioterapia. Inoltre è stata riscontrata una correlazione tra iperparatiroidismo e rischio di sviluppare fratture da fragilità. Infine, un quadro di ipovitaminosi D si correlava con un rischio moderato di sviluppare disabilità.

Conclusioni. Nei soggetti con linfoma in remissione è auspicabile iniziare un iter precoce di valutazione del danno osseo e conseguentemente modelli di prevenzione costruiti sul paziente, indipendentemente dall'età.

P103 STUDIO EPIDEMIOLOGICO SU COMORBIDITÀ REUMATOLOGICHE E NON REUMATOLOGICHE IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON OSTEONECROSI

Giuseppe Busto, Cinzia Rotondo, Antonello Trotta, Silvia Stefania, Alberto Altomare, Valeria Rella,
Raffaele Barile, Francesco Paolo Cantatore, Addolorata Corrado

UOC di Reumatologia Universitaria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche; Università degli Studi di Foggia, Italia

L'osteonecrosi (ON) è una patologia non comune, eterogenea e a carattere progressivo i cui meccanismi fisiopatologici non sono ancora completamente noti.

Lo scopo dello studio è valutare l'impatto di comorbidity reumatologiche e non sull'insorgenza di ON in diversi distretti ossei in una coorte consecutiva di pazienti afferenti all'U.O.C. di Reumatologia Universitaria del Policlinico di Foggia.

Sono stati reclutati 24 pazienti con osteonecrosi (F:79%, M:21%, età media 59,4±18,7, BMI: 27,1±5,8) in sede femorale (58,3%, di cui 4 con coinvolgimento bilaterale), tibiale (12,5%, 1 con coinvolgimento bilaterale), mandibolare (8,3%), astragala (4,2%), metacarpale (4,2%) e al semilunare (4,2%).

Il 33,4% dei pazienti con ON presentava connettiviti (in particolare LES (16,7%), SSc (8,3%), SS (4,2%) e il 33,5% presentava artriti croniche (in particolare SPA 16,7%). Il 54% dei pazienti assumeva cronicamente steroide (a una dose media 9±5,6 mg/die di equivalente prednisone). Per quanto riguarda la terapia immuno-sop-

pressiva il 46% dei pazienti assumeva una monoterapia, mentre il 12% era in terapia combinata.

L'osteoartrosi è stata osservata nel 66,7% dei pazienti con ON, mentre l'osteoporosi è stata osservata nel 25% dei pazienti (l'83% era in trattamento con bisfosfonati).

Per quanto riguarda le comorbidity non reumatologiche il 21% dei pazienti presentava infezioni croniche, il 21% ipertensione arteriosa sistemica, l'8,3% diabete mellito, 20,8% dislipidemia, il 16,7% altre patologie autoimmuni non reumatologiche. Nessun paziente era affetto da HIV, né aveva subito traumi nelle sedi interessate da ON.

I dati relativi alla nostra popolazione, seppur con una casistica limitata, confermano tra le sedi più frequenti quelle delle ossa lunghe, femore in particolare, di cui notevole è l'interessamento bilaterale. Tra le comorbidity reumatologiche l'osteoartrosi è la più frequente, associata o meno a connettiviti (specialmente LES) e artriti croniche. I pazienti in terapia immunosoppressiva e/o steroidea rappresentano il 70,8%, suggerendone un ruolo patogenetico potenziale da approfondire.

P104 IMPACT OF ANXIETY ON RESPONSE TO TREATMENT FOR OSTEOPOROSIS

Annamaria Buda¹, Cecilia Oliveri¹, Francesca Surace¹, Giada Barresi¹, Angelo Cocuzza¹, Claudia Di Bella¹, Federica Ferraiolo¹, Cristina Imbesi¹, Giuseppe Pablo Gasparro¹, Federica Bellone¹, Agostino Gaudio¹, Giorgio Basile¹, Gabriella Martino¹, Nunziata Morabito¹, Antonino Catalano¹

¹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina, Italia;

²Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Catania, Italia

Osteoporosis and fragility fractures are strictly linked to anxiety and depression in postmenopausal women. We previously observed that anxious levels could even impact on bone mineral density (BMD). This study aimed to investigate the association between clinical psychological factors and bone health in a group of women receiving treatment with oral bisphosphonates (alendronate or risedronate). Anxiety levels were evaluated by the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) and depression symptoms were measured through the Beck Depression Inventory second edition (BDI-II). SF-36 questionnaire was used to assess health related quality of life (HRQoL). Fracture risk was estimated according to the FRAX algorithm, and BMD was measured by Dual-energy-X-ray-Absorptiometry. After two years of follow-up, participants (n=102) showed a statistically significant increase of psychic and somatic anxiety

(15.9±3.8 vs 16.8±4 and 11.8±3.9 vs 14.9±4.7, respectively; p<0.0001) and further worsening of depressive symptoms (7.23±3.16 vs 11.7±5; p <0,0001). The HRQoL did not change over time. No incident fractures were found. A gain in terms of BMD was detected at the end of the study (0.8±0.11 vs 0.83±01 gr/cm2, p=0.0001, at the lumbar spine; 0.63±0.08 vs 0.65±0.09, p=0.1, at the femoral neck). BMD change (Δ BMD) at lumbar spine was significantly associated with baseline levels of anxiety. Furthermore, at a multiple regression analysis, Δ BMD was independently associated both with anxiety levels' change and adherence to oral bisphosphonates.

In conclusion, our data suggest that change of BMD in postmenopausal women treated with oral bisphosphonates may be predicted by adherence to treatment (β =0.09, SE=0.02, p=0.0006) and change of anxiety levels (β =-0.1283, SE=0.06142, p=0.04) over time.

P105 AUTOSOMAL DOMINANT HYPOCALCEMIA TYPE 1, HOW TO TREAT IT?

Simone Della Valentina¹, Francesco Giangreco¹, Elisa Dinoi¹, Laura Pierotti¹, Anna Dal Lago¹, Chiara Sardella², Filomena Cetani²

¹University of Pisa, Department of Clinical and Experimental Medicine, Pisa, Italy;

²Unit of Endocrinology, University Hospital of Pisa, Italy

Autosomal dominant hypocalcemia type 1 (ADH1) is a rare disorder characterized by mild-to-moderate hypocalcemia, hypercalciuria and inappropriately low-normal PTH levels. It is caused by germline gain-of-function mutations of the calcium sensing receptor gene (CASR) located at chromosome 3q21.1, and represents the most common genetic form of isolated hypoparathyroidism, determining no stimulus to secrete PTH, even if the patient is hypocalcemic. In the renal tubulocyte, the CASR regulates calcium reabsorption together with PTH.

We report the clinical and biochemical features of a 36-year-old man affected by ADH1, referred to our outpatient clinic. At the age of 15 days of birth, the patient developed severe hypocalcemia (6.0 mg/dL) and at age of 10 years, based on hypocalcemia, marked hypercalciuria, undetectable PTH and nephrocalcinosis the diagnosis of ADH was suspected. Genetic analysis revealed an activating variant of the CASR gene (p.Glu127Lys), and the relatives weren't carriers. Over the following years the

patient was treated with low doses of calcium carbonate and alfacalcidol with multiple episodes of severe hypocalcemia (5.5-6.1 mg/dL) with associated seizures. At the time of our evaluation, the patient was in a good general condition and the laboratory tests showed low levels of serum calcium [6.5 mg/dL, (normal range 8.4-10.2); PTH < 4.0 ng/L, (8-40)] despite therapy with alfacalcidol 2 mcg/day and calcium carbonate 1 gr/day. Twenty-four urine calcium was 150 mg/24h (100 - 300). Computed tomography showed basal ganglia calcifications.

The finding of longstanding hypocalcemia, teriparatide (20 mcg/day) was started and alfacalcidol was progressively reduced until suspension. One month later, the patient had corrected calcium values of 8.6 mg/dL and he didn't report adverse drug events.

In conclusion, ADH1 is conventionally treated with calcium and active vitamin D preparations and when this treatment are insufficient the use of teriparatide is beneficial.

P106 IL TREATMENT GAP IN PAZIENTI CON PARKINSONISMO E FRATTURA DI FEMORE DA FRAGILITÀ

Gianluca Concardi, Ferdinando Ambrosi, Alessandra Demontis, Emanuela Monica Huci, Sabrina Perego, Luca Sanavia, Pietro Scamarcia, Laura Vulpio, Gloria Pina

KOS Group, Dipartimento di Riabilitazione Specialistica e Generale Geriatrica - Polo Geriatrico Riabilitativo, Cinisello Balsamo, Italia

Introduzione. Sarebbe auspicabile che i pazienti affetti da parkinsonismo che hanno avuto una frattura da fragilità femorale, una volta dimessi dal reparto per acuti, ricevano un trattamento farmacologico adeguato per ridurre in modo significativo il rischio di nuove fratture.

Materiali e Metodi. È stato condotto uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico su una coorte di 24 pazienti con in anamnesi una diagnosi di parkinsonismo ricoverati presso il Dipartimento di Riabilitazione Specialistica e Generale Geriatrica del Polo Riabilitativo di Cinisello Balsamo nel periodo compreso fra il 20/03/2022 e il 14/03/2023, presi in carico per un intervento riabilitativo in esiti di osteosintesi per frattura di femore da fragilità. Abbiamo analizzato le prescrizioni farmacologiche presenti nelle lettere di dimissione del reparto per acuti.

Risultati. L'analisi dei dati ha messo in evidenza che solo 1 paziente è stato dimesso dal reparto per acuti con la prescrizione di farmaci in grado di ridurre il rischio di frattura: denosumab + calcio/vitamina d e a 3 pazienti è stato raccomandato solo l'uso di colecalciferolo.

All'83% dei pazienti non è stato consigliato alcun farmaco per ridurre il rischio di frattura.

Conclusioni. I risultati dello studio, seppur limitato nel tempo, suggeriscono come nella prevenzione delle fratture da fragilità anche nei pazienti fratturati con comorbidità importanti come il parkinsonismo il treatment gap è ancora elevato.

Bibliografia

1. Falls and injuries resulting from falls among patients with Parkinson's disease and other parkinsonian syndromes. *Mov Disord.* 2005 Apr;20(4):410-415. doi: 10.1002/mds.20347. PMID: 15580552.
2. Hip Fracture Care in Parkinson Disease: A Retrospective Analysis of 1,239 Patients. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2022 Aug 8;13:21514593221118225. doi: 10.1177/21514593221118225. PMID: 35967748; PMCID: PMC9364183.
3. Hip Fracture in Patients with Parkinson's Disease and Related Mortality: A Population-Based Study in Korea. *Gerontology.* 2021;67(5):544-553. doi: 10.1159/000513730. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33735882.

XXIII

Congresso Nazionale

SIOMMMS

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

26-28 ottobre 2023

RG NAXOS HOTEL
Giardini Naxos (ME)





**NON RIUSCIAMO
A STARE FERMI, MAI
SOSTENIAMO LE TUE **OSSA**
E I TUOI **MUSCOLI**, SEMPRE**

**Quando raggiungi i tuoi obiettivi,
chi ti ferma più?**

Abiogen Pharma si dedica alla ricerca scientifica e alla cura delle patologie del sistema muscoloscheletrico, per fornire soluzioni efficaci e accessibili in tutti i momenti della vita.



ABI  **GEN**

PHARMA

AL TUO FIANCO, IN OGNI ETÀ DELLA VITA