

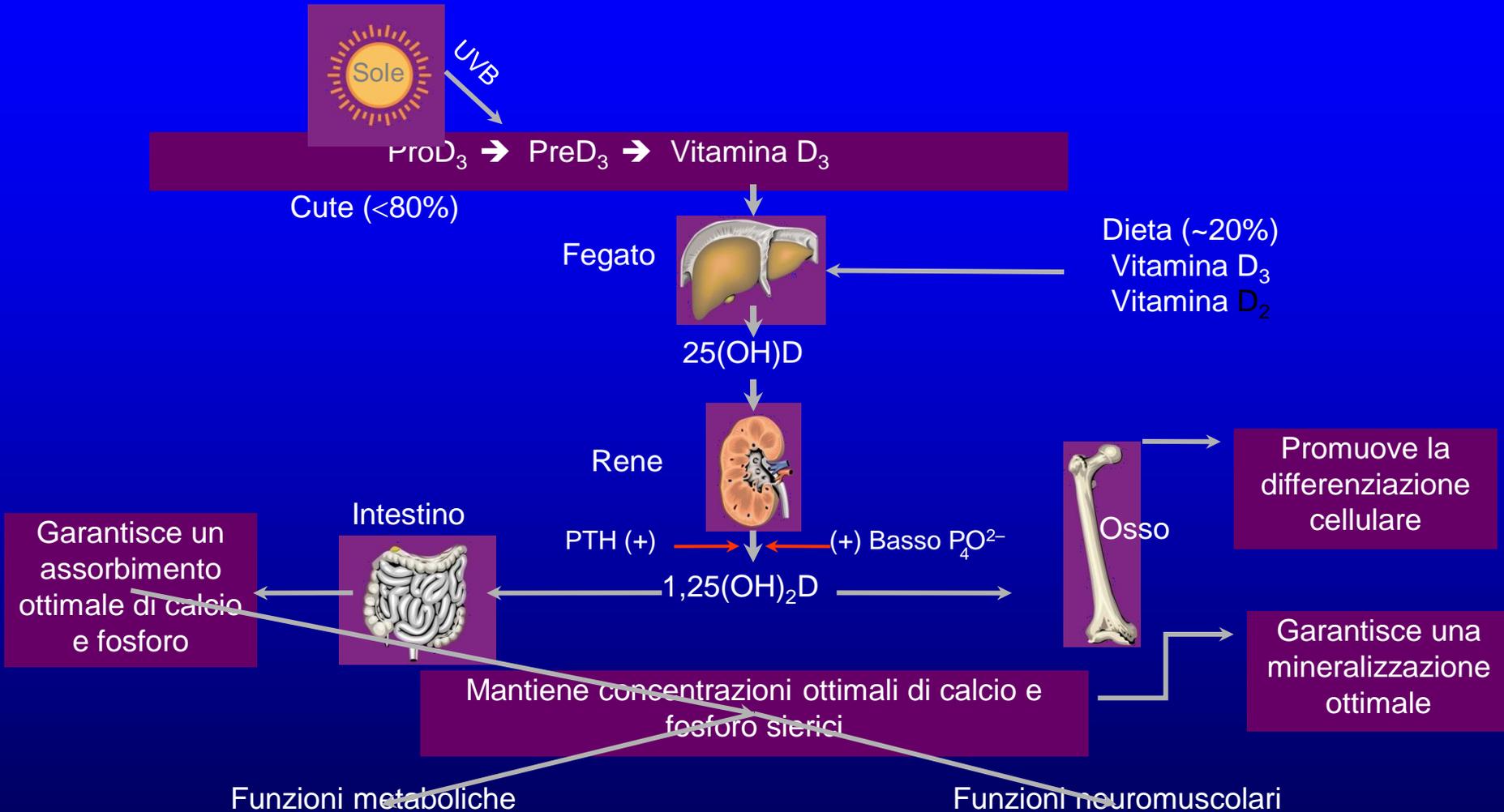
Oltre l'Osteoporosi...

Dr . Marco Valentini

U.O. Reumatologia,
Centro Osteoporosi
Primus Forli' Medical Center



Metabolismo della vitamina D



25(OH)D=25-idrossivitamina D; 1,25(OH)₂D=1,25-diidrossivitamina D

Carenza di vitamina D e rischio di frattura



Principali tessuti/cellule ad azione calcemica e non calcemica che esprimono il recettore della vitamina D

Azione calcemica

Intestino

Osso

Rene

Paratiroide

Azione non calcemica

Linfociti attivati T e B

Linfociti

Sinoviociti e macrofagi dell'artrite reumatoide

Sarcoma di Kaposi

Cheratinociti

Cellule leucemiche

Carcinoma del colon

Carcinoma della prostata

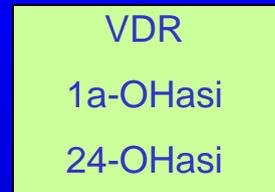
Carcinoma della mammella

Carcinoma a cellule squamose

Cellule sistema renina-angiotensina

Cellule che sintetizzano $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Cellule Epiteliali del Tubulo Proximale



$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Altre Cellule Epiteliali



$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Monociti



$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Cellule che presentano l'Antigene (Macrofagi/DC)



$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$

Stato Vitaminico D: 25(OH)D

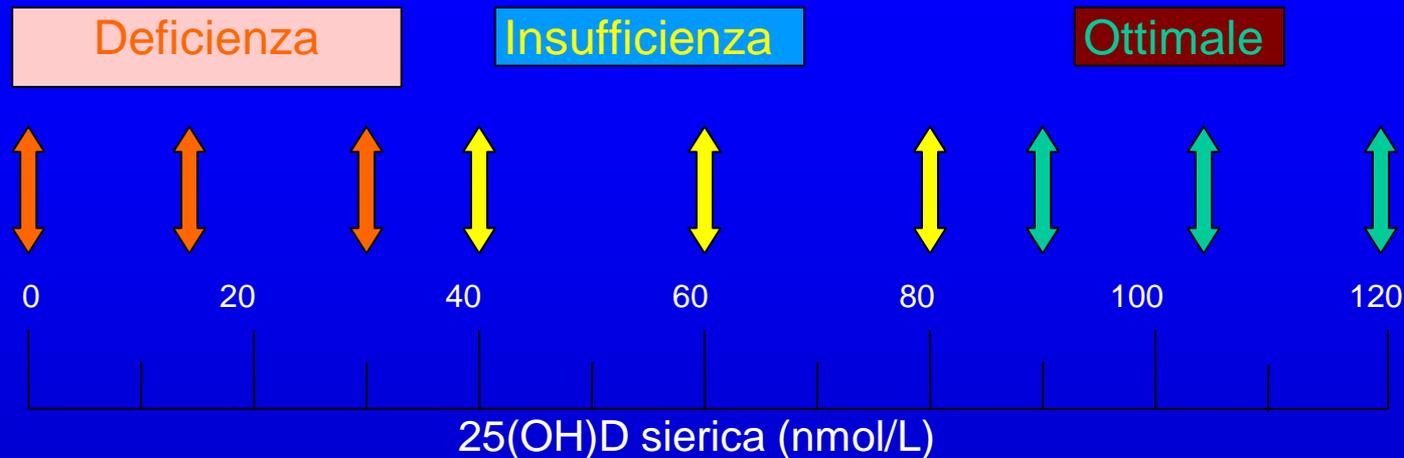
DEFINIZIONE 2008

Normale: ≥ 20 ng/ml o 50 nmol/L

Insufficiente: < 20 ng/ml e > 12 ng/ml
o
 < 50 nmol/L e > 30 nmol/L

Carente: < 12 ng/ml o 30 nmol/L

Stato vitaminico D e malattie correlate



Deficienza

Insufficienza

Ottimale

Perdita degli effetti calciotropici

- rachitismo
- osteomalacia
- osteoporosi
- mialgia, astenia, sarcopenia
- ipertensione/malattie cardiovascolari

Perdita degli effetti antiproliferativi

- cancro (mammella, colon, prostata)

Perdita degli effetti immunomodulatori

- diabete, malattie infettive, sclerosi multipla, LES, AR

Vitamina D

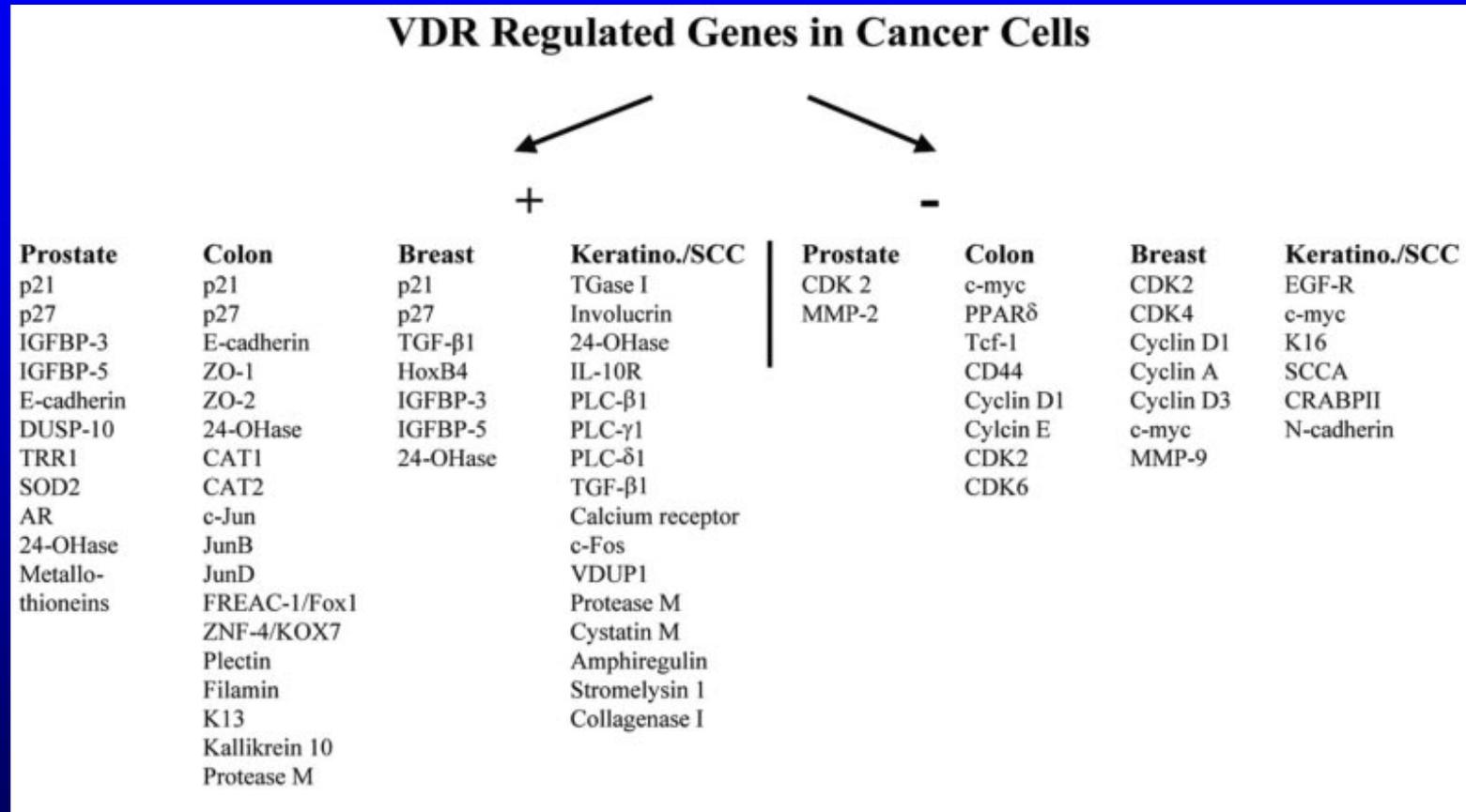
L'ipovitaminosi D è responsabile di aumentato rischio di:

- rachitismo/osteoporosi
- mialgie, astenia muscolare, sarcopenia
- neoplasie
- diabete di tipo I
- malattie cardiovascolari/ipertensione
- malattie autoimmuni (AR, LES, Sclerosi Multipla)

La Vitamina D ed il Diabete Autoimmune

- E' stata riscontrata una correlazione positiva tra l'incidenza del diabete di tipo 1 (IDDM) con la latitudine Nord-Sud, l'esposizione al sole e la stagione di nascita
- Nei topi NOD la carenza di vitamina D nella fase molto precoce della vita (nell'utero e durante i primi 100 giorni) induce una più aggressiva modalità di presentazione dell'IDDM, con una insorgenza più precoce ed un'incidenza più elevata della malattia finale, sia nelle femmine che nei maschi, più resistenti al diabete
- Bambini con carenza di vitamina D o affetti da rachitismo nei primi anni di vita hanno un rischio triplicato di sviluppare IDDM in età più avanzata
- E' stata dimostrata una correlazione inversa tra delle supplementazioni di vitamina D nei primi anni di vita e il rischio di sviluppare con gli anni IDDM; bambini trattati con 2000 IU/d di vitamina D dall'età di 1 anno, hanno un rischio di sviluppare IDDM ridotto dell'80%
- Oltre al ruolo della vitamina D come fattore ambientale, i polimorfismi del gene VDR influenzano la suscettibilità genetica all'IDDM

Rappresentazione schematica della regolazione dell'espressione genica dei ligandi del VDR



Tutti i geni regolati positivamente sono indicati con il segno (+) mentre quelli regolati negativamente sono indicati con il segno (-)

Vitamina D e Cancro

- Nel Nord America le popolazioni che vivono a latitudini più elevate sono a maggior rischio di morire dei più comuni tipi di cancro rispetto a quelle che vivono al Sud¹; sia uomini che donne risultano soggetti a tale rischio se si sono esposti al sole pochissimo²; a latitudini più elevate, sia in negli Stati Uniti che in Europa, si rileva un più significativo rischio di morire per cancro al colon, alla prostata ed alla mammella ³⁻⁵.
- Gli uomini con una esposizione media al sole iniziano a sviluppare il cancro alla prostata dall'età di 52 anni, mentre quelli che si sono esposti di più lo sviluppano **3-5 anni più tardi** rispetto ai primi⁶.
- Le popolazioni che vivono a latitudini più elevate, sia negli Stati Uniti che in Europa, sono soggette ad un maggior rischio di ipertensione⁷.

1. Apperly FL. Cancer Res 1941

2. Grant WB. Cancer 2002

3. Garland CF. Lancet 1989

4. Garland FC. Prev Med 1990

5. Ahonen MH. Cancer Causes Control 2000

6. Bodiwala D. Cancer Lett 2003

7. Rostand SG. Hypertension 1979

La vitamina D e il sistema cardiovascolare

- I recettori della vitamina D hanno una diffusa distribuzione tissutale, che include muscolatura liscia vascolare, endotelio e cardiomiociti.
- In vitro, l' $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inibisce direttamente l'espressione del gene della renina.
- In vitro, l' $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ regola la crescita e la proliferazione delle cellule muscolari lisce dei vasi e dei cardiomiociti.
- In vitro, l' $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ inibisce il rilascio di citochine dai linfociti.

Livelli di Vitamina D: 2008

aggiornamento

- Livello ottimale di Vitamina D:
almeno 75 nmol/L (30 ng/mL) 25(OH)D
>50 nmol/L (20 ng/mL) 25(OH)D (NOF,2008)
- Grave deficit di Vitamina D
- meno di 30-50 nmol/L (12-20 ng/mL) 25(OH)D

Solo un livello sierico di 25(OH)D >374 nmol/L (150 ng/mL) può essere associato ad ipercalcemia; per raggiungere tale livello è necessaria una assunzione giornaliera di Vitamina D >40,000 UI

Curr Allergy Asthma Rep. 2009 Jan;9(1):81-7.

Vitamin D, respiratory infections, and asthma.

Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Jr.

EMNet Coordinating Center, Massachusetts General Hospital, Boston, MA 02114, USA.

Over the past decade, interest has grown in the role of vitamin D in many nonskeletal medical conditions, including respiratory infection. Emerging evidence indicates that vitamin D-mediated innate immunity, particularly through enhanced expression of the human cathelicidin antimicrobial peptide (hCAP-18), is important in host defenses against respiratory tract pathogens. Observational studies suggest that vitamin D deficiency increases risk of respiratory infections. This increased risk may contribute to incident wheezing illness in children and adults and cause asthma exacerbations. Although unproven, the increased risk of specific respiratory infections in susceptible hosts may contribute to some cases of incident asthma. **Vitamin D also modulates regulatory T-cell function and interleukin-10 production, which may increase the therapeutic response to glucocorticoids in steroid-resistant asthma.** Future laboratory, epidemiologic, and randomized interventional studies are needed to better understand vitamin D's effects on respiratory infection and asthma.

PMID: 19063829 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Vitamina D

Conclusioni

La Vitamina D ha superato i confini del metabolismo del calcio ed è diventata un fattore determinante in numerose altre condizioni.

75 nmol/L (> 50 nmol/L, tavola rotonda, Parigi 2008) sono considerati il livello ottimale per molteplici effetti positivi, inclusa la prevenzione delle fratture.

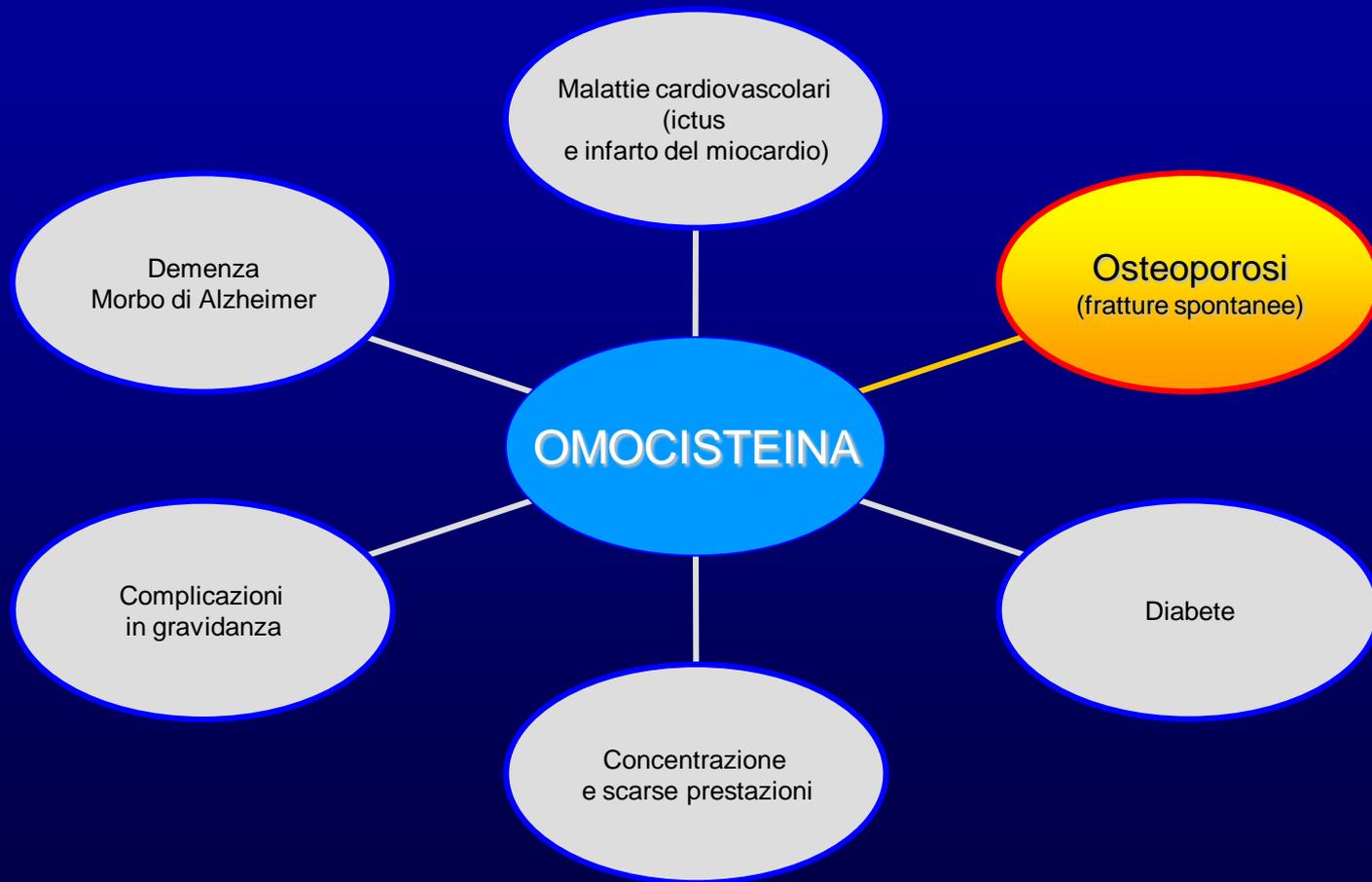
Mediamente gli uomini e le donne anziane necessitano di apporti giornalieri di Vit D₃ di almeno 20 - 25 µg (800 - 1000 IU) per raggiungere questa nuova soglia (tavola rotonda, Parigi 2008).

La supplementazione farmacologica è il modo più semplice e più efficace per ottenere un adeguato livello di Vit D.

Supplementazioni intermittenti di alte dosi di Vit D (settimanali, mensili, annuali), calcolate su una base giornaliera di 800 -1000 IU, rappresentano il modo migliore per assicurare alla popolazione livelli ottimali (> 50 nmol/L).

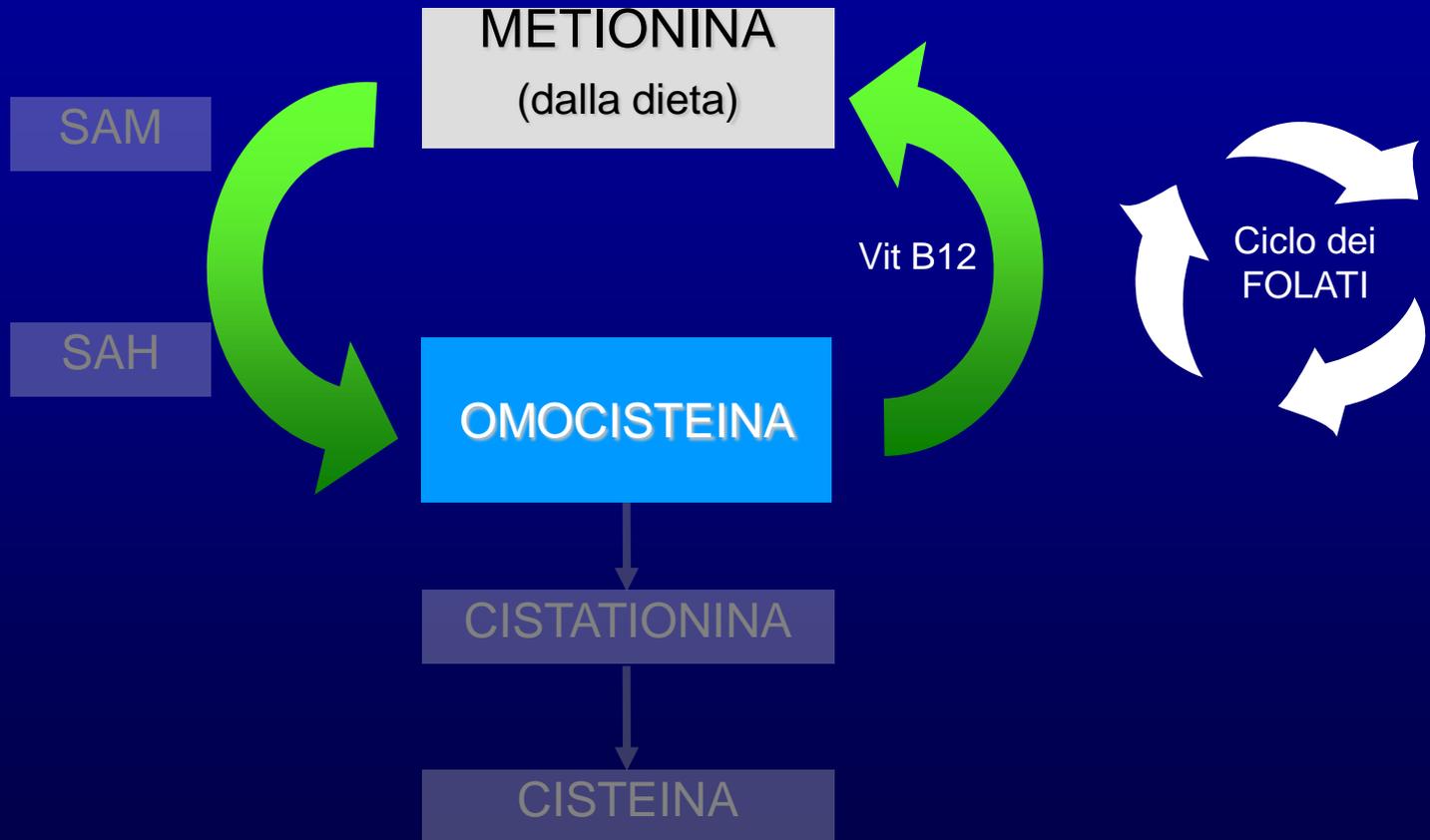
Omocisteina: background

Ruolo patologico di elevati livelli plasmatici di Omocisteina



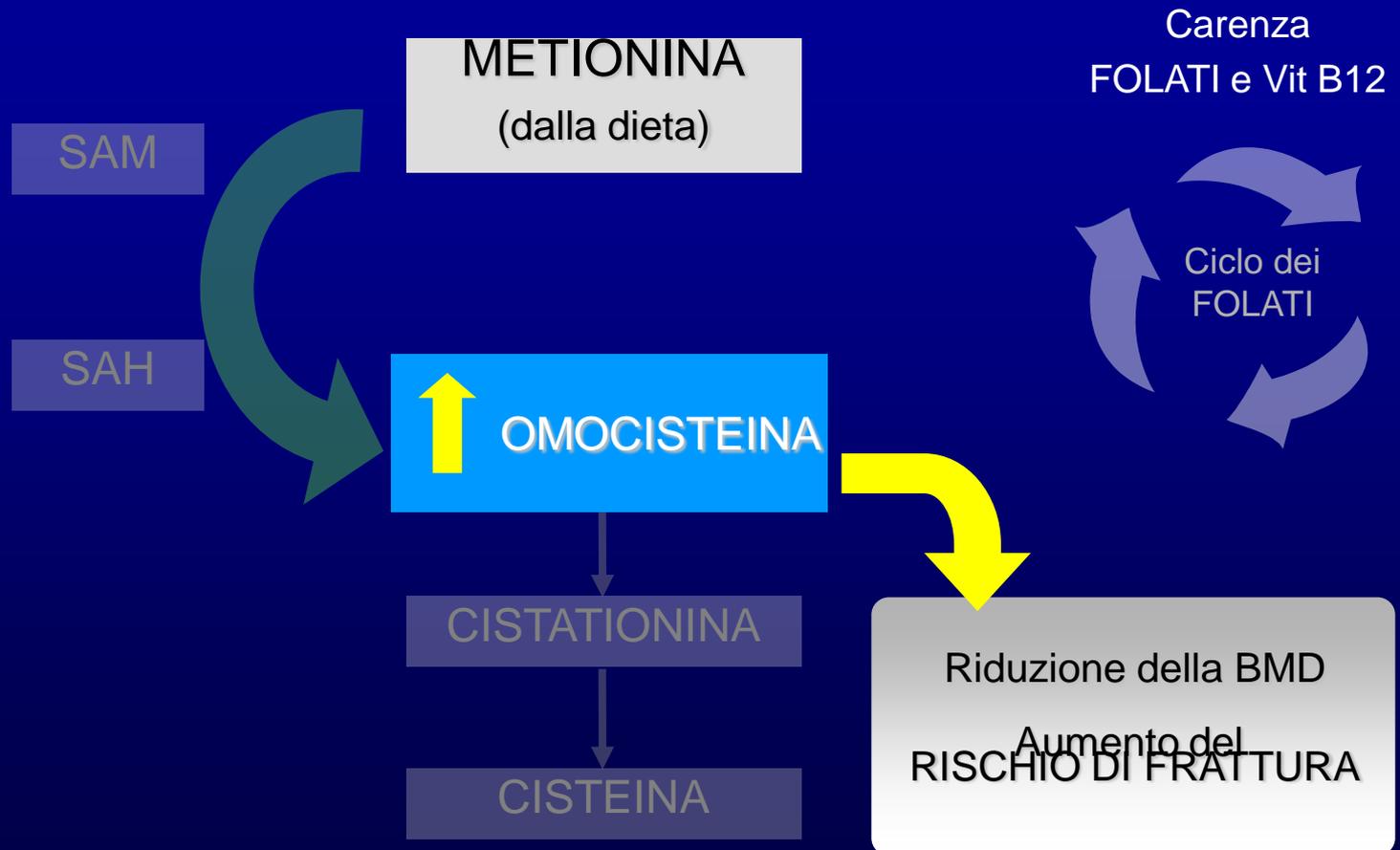
Omocisteina: background

Metabolismo dell'Omocisteina : condizioni fisiologiche



Omocisteina: background

Metabolismo dell'Omocisteina : donne postmenopausa / anziani

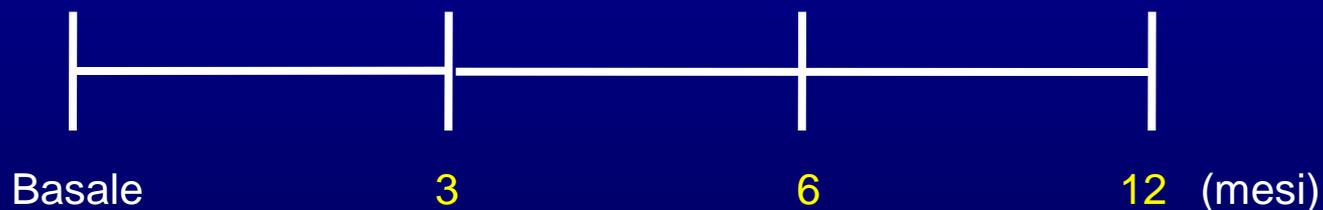


RANELATO DI STRONZIO e Omocisteina

Disegno dello studio

Popolazione dello studio

49 donne in postmenopausa; età 40-70 anni; BMD (L1-L4) \leq -2,5 DS; senza frattura vertebrale progressiva



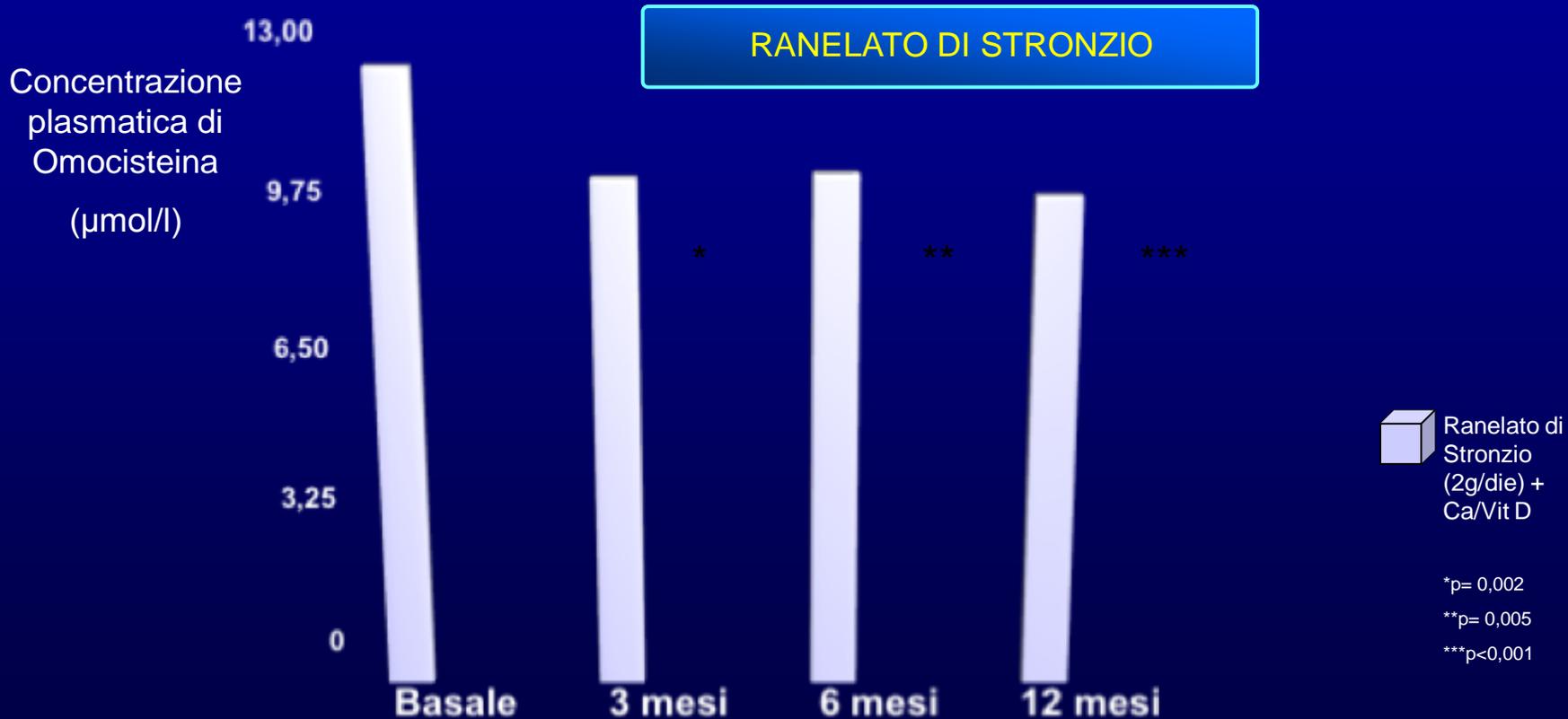
Terapia con RANELATO DI STRONZIO (2g/die) + Ca/Vit. D

Analisi Immunulite dei livelli plasmatici di Omocisteina al basale, ai mesi 3,6 e 12



RANELATO DI STRONZIO e Omocisteina

Ranelato di Stronzio: riduce i livelli di Omocisteina



RANELATO DI STRONZIO e Omocisteina

Conclusioni

-  Nelle donne in post-menopausa l'aumento dei livelli plasmatici di Omocisteina è associato ad un quadro di osteoporosi (ridotta BMD, aumento del rischio di frattura);
-  Ranelato di Stronzio ha dimostrato di ridurre significativamente i livelli plasmatici di Omocisteina sino a 12 mesi di terapia in pazienti osteoporotiche in post-menopausa;
-  L'effetto del Ranelato di Stronzio sui livelli di omocisteina può tradursi in un beneficio aggiuntivo in termini di riduzione del rischio di frattura.



La terapia dell'osteoporosi: stato dell'arte e opportunità terapeutiche

Terapie dell'osteoporosi: come agiscono sulla fisiopatologia dell'osteoporosi

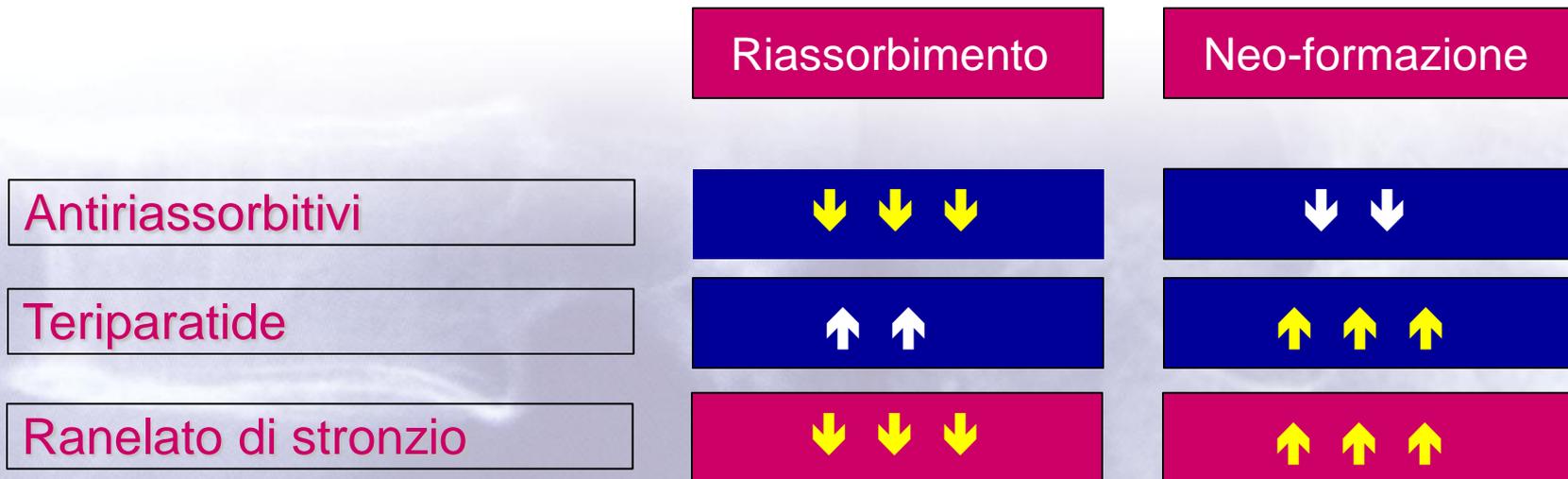
✓ Antiriassorbitivi (bisfosfonati)

✓ Anabolizzanti (teriparatide, ranelato di stronzio)



La terapia dell'osteoporosi: stato dell'arte e opportunità terapeutiche

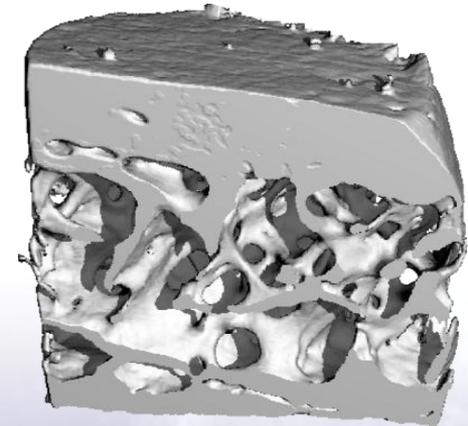
Come agiscono sulla fisiopatologia dell'osteoporosi



OSSEOR: biopsie 3D μ CT di pazienti trattate

TABLE 1. DESCRIPTION OF THE STUDY POPULATIONS: NUMBER OF PATIENTS WITH AT LEAST ONE ILIAC CREST BIOPSY ASSESSABLE FOR HISTOMORPHOMETRY

| <i>Number of biopsies</i> | <i>Strontium ranelate</i> | <i>Placebo</i> | <i>All</i> |
|---------------------------|---------------------------|----------------|------------|
| Baseline | 23 | 19 | 42 |
| 1 yr | 2 | 7 | 9 |
| 2 yr | 9 | 9 | 18 |
| 3 yr | 24 | 21 | 45 |
| | μ CT: 20 | μ CT: 21 | |
| 4 yr | 6 | 6 | 12 |
| 5 yr | 8 | 7 | 15 |
| Total number of biopsies | 72 | 69 | 141 |



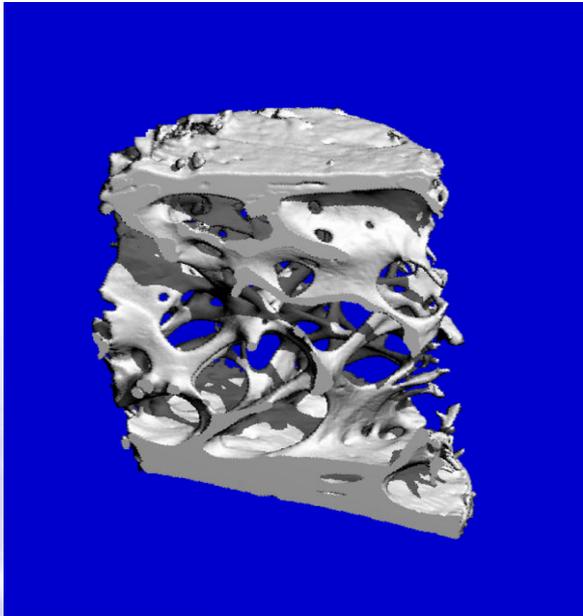
Biopsie in pazienti trattate:
da 1 fino a 5 anni di trattamento

Obiettivi:
Efficacia e tollerabilità
a breve e a lungo termine

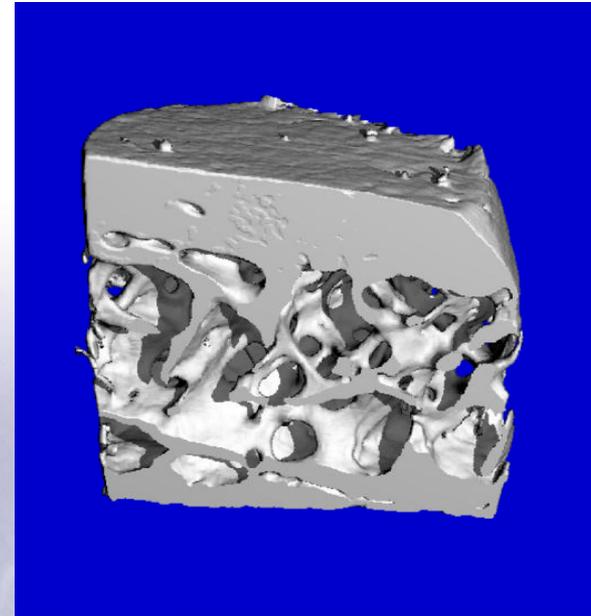


OSSEOR: biopsie 3D μ CT di pazienti trattate

Ca/VitD
36 mesi



OSSEOR + Ca/VitD
36 mesi



Analisi delle biopsie appaiate:

á Volume trabecolare

á Spessore corticale

| | | |
|---|------------------------------|-----------------|
| { | N° trabecole | (Tb.Nb.) = +30% |
| | Separazione tra le trabecole | (Tb.Sb.) = -36% |
| { | Volume dell'osso | (BV/TV) = +67% |
| | Spessore Corticale | (Ct.Th.) = +12% |



OSSEOR

EFFICACIA ANTIFRATTURA?



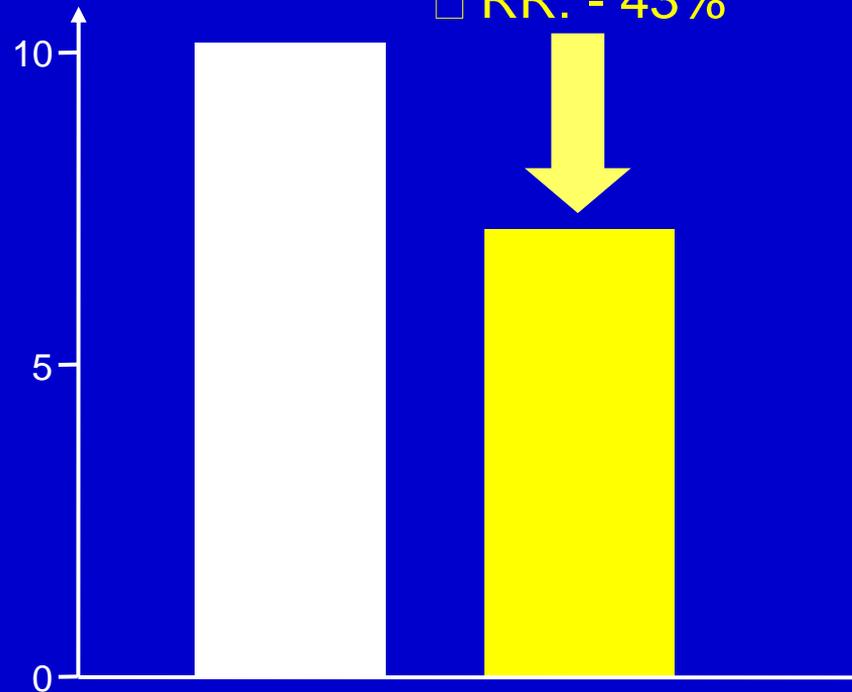
OSSEOR: efficacia anti-frattura a lungo-terminine

TROPOS

Riduce il rischio di fratture ALL'ANCA

A 5 anni

Pazienti (%)



Ca/VitD

Osseor
+ Ca/VitD

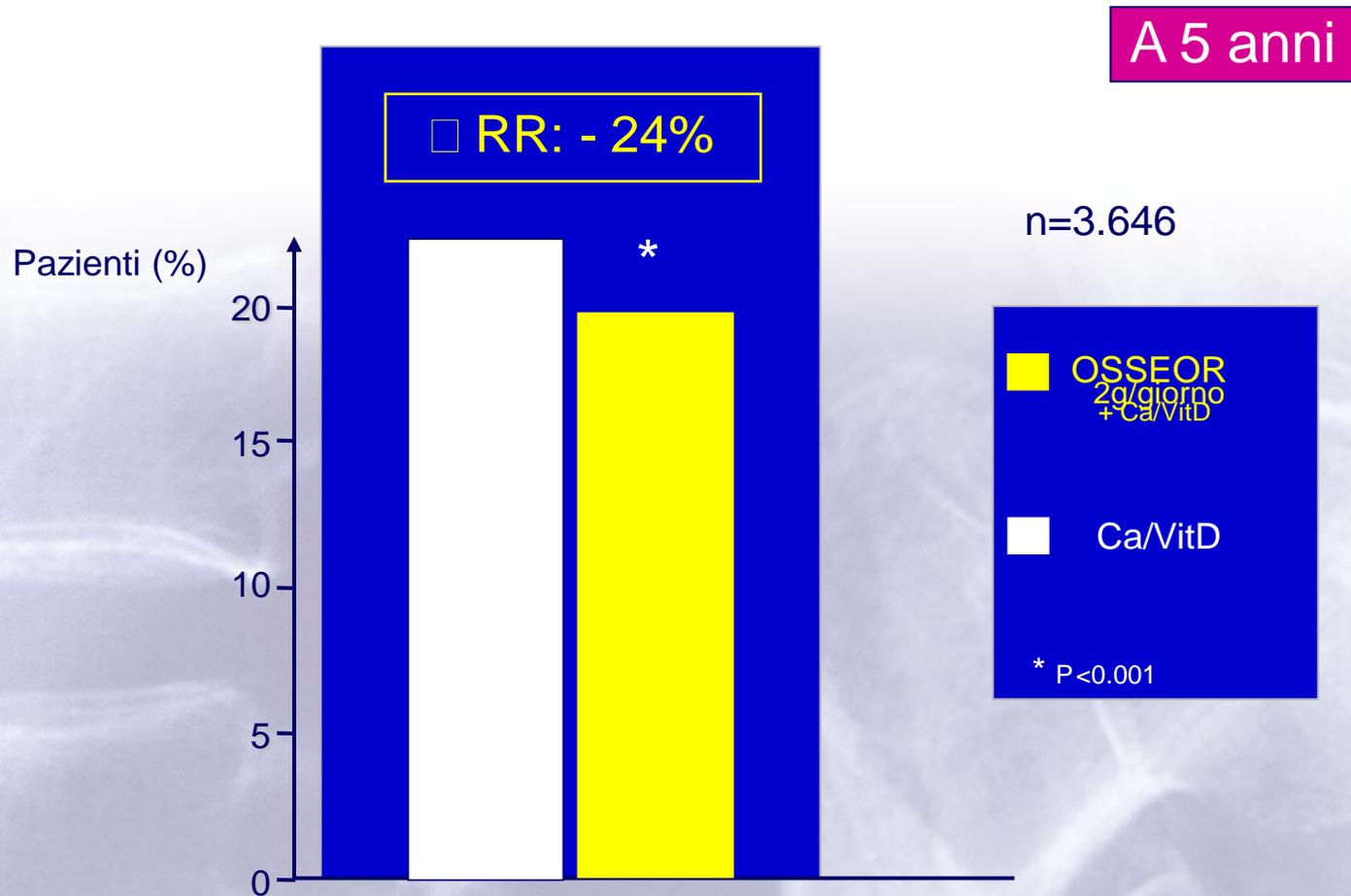
P=0.036

Pazienti di età 74 anni e BMD della colonna/collo del femore ≤ -2.4



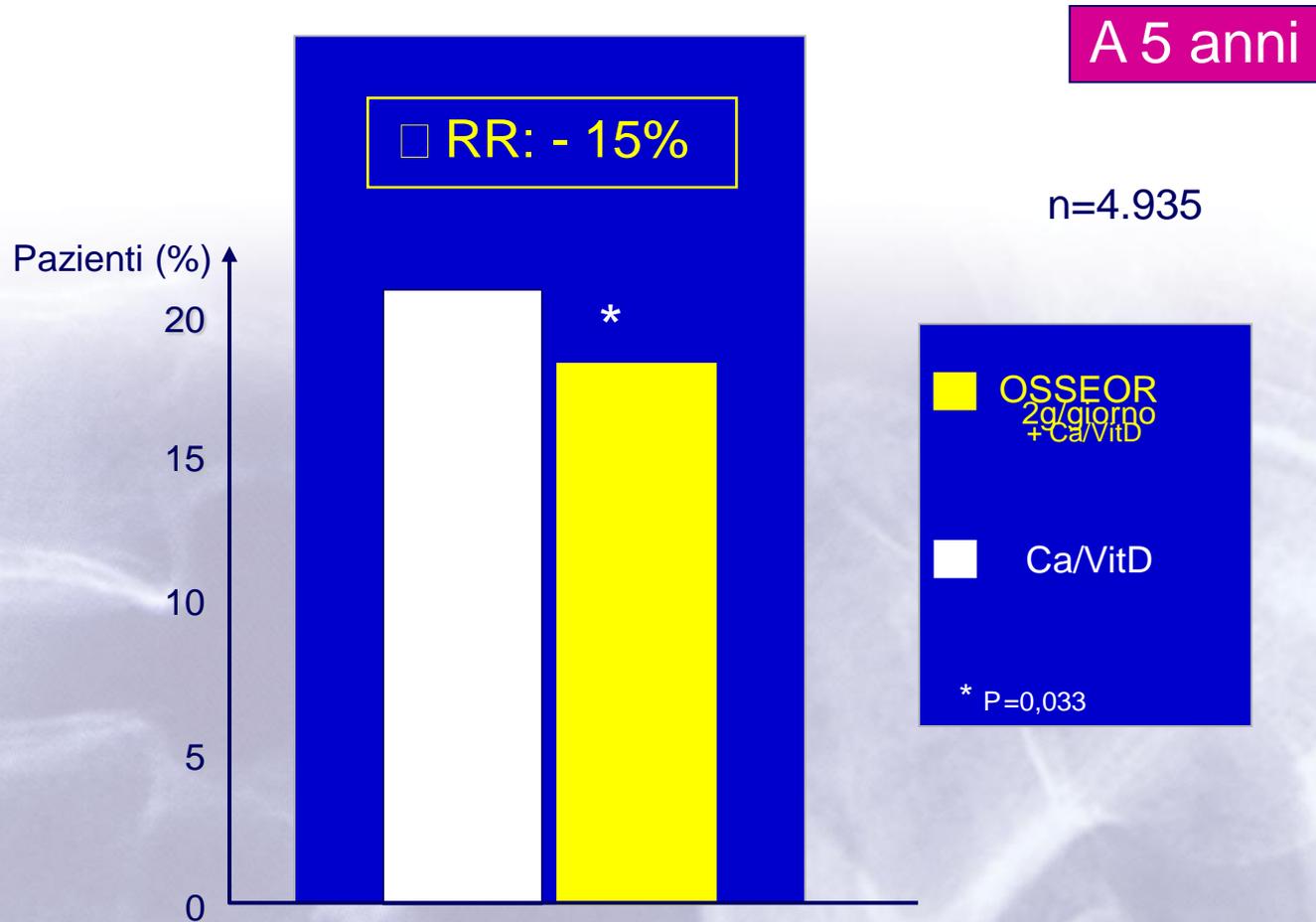
OSSEOR: efficacia anti-frattura a lungo-terminine

Riduzione del rischio cumulativo di fratture VERTEBRALI



OSSEOR: efficacia anti-frattura a lungo-termine

Riduzione del rischio cumulativo di fratture NON VERTEBRALI



OSSEOR: efficacia anti-frattura a lungo-termine



Trial TROPS: dati a 5 anni

Nel presente studio i dati sulle fratture dell'anca sono stati ricavati da un'analisi post hoc. Questa potrebbe essere considerata una limitazione dello studio, ma deve essere notato che nessun altro studio ha dimostrato l'efficacia di un trattamento nel prevenire le fratture dell'anca nel lungo termine anche in un sottogruppo di soggetti ad alto rischio. Dobbiamo sottolineare che, al momento del disegno del presente studio, come richiesto in quel dato periodo dalle linee guida, l'end point primario da considerare era la comparsa di fratture non vertebrali. Di conseguenza, l'analisi di efficacia nella prevenzione delle fratture dell'anca è stata realizzata successivamente, come analisi post hoc, a seguito di una richiesta dell'EMA.

**PRIMO E UNICO FARMACO
CON EFFICACIA
ANTIFRATTURA SUL FEMORE
A 5 ANNI**



EVIDENCE BASED MEDICINE

Osteoporos Int
DOI 10.1007/s00198-018-0561-z

POSITION PAPER

European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women

J. A. Kanis · N. Burler · C. Cooper · P. D. Delmas · J.-Y. Reginster · F. Borgstrom · R. Rizzoli · on behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO)

Table 6 Antifracture efficacy of the most frequently used treatments for postmenopausal osteoporosis when given with calcium and vitamin D, as derived from randomised controlled trials. (Updated from [42, 43])

| | Effect on vertebral fracture risk | | Effect on non-vertebral fracture risk | |
|----------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| | Osteoporosis | Established osteoporosis ^a | Osteoporosis | Established osteoporosis ^a |
| Alendronate | + | + | NA | + (including hip) |
| Risedronate | + | + | NA | + (including hip) |
| Ibandronate | NA | + | NA | + ^b |
| Zoledronic acid | + | + | NA | NA (+) ^c |
| HRT | + | + | + | + |
| Raloxifene | + | + | NA | NA |
| Teriparatide and PTH | NA | + | NA | + |
| Strontium ranelate | + | + | +(including hip) | + (including hip) |

NA: no evidence available

+: effective drug

^a Women with a prior vertebral fracture

^b In subsets of patients only (post-hoc analysis)

^c Mixed group of patients with or without prevalent vertebral fractures

