25° CONGRESSO NAZIONALE AME
Update in Endocrinologia Clinica
ROMA 12 - 15 novembre 2026
Associazione Medici Endocrinologi

Disfunzione del muscolo scheletrico come conseguenza precoce dell'ipoparatiroidismo: evidenze traslazionali dal modello murino all'uomo

Eleonora Sargentini[1], Maike Widmann[2], Gaia Tabacco[1,3], Sandra Dieterich[2], Anita Ignatius[2], Anda Mihaela Naciu[1], Marco Bravi[5], Melanie Haffner-Luntzer[2], Andrea Palermo[3,4]

[1]UOC Patologie Osteo-metaboliche e della Tiroide, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma · [2]Istituto di Ricerca Ortopedica e Biomeccanica, Centro Medico Universitario di Ulm, Germania · [3]Dipartimento Promozione delle Scienze Umane e della Qualità della Vita, Università Telematica San Raffaele, Roma · [4]Unità di Endocrinologia e Diabetologia, Università Campus Bio-Medico, Roma · [5]UOC Medicina Fisica e Riabilitativa, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

INTRODUZIONE

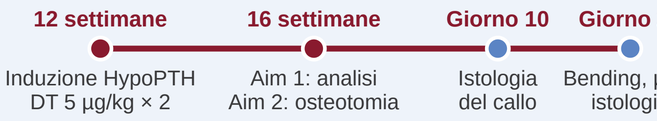
L'ipoparatiroidismo cronico (HypoPTH), nella maggior parte dei casi post-chirurgico, è caratterizzato da deficit di PTH, ipocalcemia e iperfosfatemia. Sul versante osseo determina soppressione del rimodellamento e aumento della BMD, con rischio fratturativo discordante[1]. I sintomi neuromuscolari sono classicamente attribuiti all'ipocalcemia, ma i pazienti mostrano ridotta forza e performance fisica[2] e il PTH1R è espresso nel muscolo scheletrico[3]. I meccanismi della disfunzione muscolare e la guarigione delle fratture in condizioni di basso turnover non sono noti; i modelli PTH$^{-/-}$ presentano fenotipo severo e letalità perinatale[4].

OBIETTIVO · Caratterizzare gli effetti dell'HypoPTH cronico acquisito su osso, muscolo e guarigione delle fratture nel topo PTHcre-iDTR e verificarne la rilevanza clinica nell'HypoPTH post-chirurgico.

MATERIALI E METODI

Studio sperimentale · topo PTHcre-iDTR[5]

Maschi Cre^{+} (HypoPTH) vs littermate Cre^{-} (CTRL); ablazione paratiroidea con DT a 12 settimane.



- **Aim 1 (4 sett.):** grip strength; ELISA PTH e Ca^{2+}; three-point bending; µCT 8 µm (ASBMR)[6]; istomorfometria (TRAP, Safranin O); H&E muscolare; RNA-seq (n=3–4)
- **Aim 2:** osteotomia femorale + fissatore esterno[7]; callo a d10 e d21
- **Statistica:** t di Student; p<0,05

Studio clinico caso-controllo

- Trasversale, monocentrico (FPUCBM, 2026)
- **29 HypoPTH** post-chirurgico cronico (≥12 mesi[8]), terapia convenzionale stabile
- **29 CTRL** tiroidectomizzati euparatiroidei, appaiati 1:1 per età (±2 aa) e BMI
- **Outcome:** handgrip (Dynamo, VALD), SPPB, TUG e 10MWT strumentati (G-Walk)[9]
- **Potenza:** 80% (α=0,05) → 26/gruppo; 29 per drop-out ~10%
- **Statistica:** t di Student / Mann–Whitney, Pearson, GLM (JASP)

Caratteristiche dei partecipanti

	HypoPTH	CTRL	p
Età, anni	51,7 ± 14,5	53,0 ± 13,7	0,725
Maschi, n (%)	2 (6,9)	3 (10,3)	1,00
BMI, kg/m²	24,5 ± 3,9	24,5 ± 3,9	0,702
Anni da tiroidectomia	5,0 [2,0–12,0]	4,0 [2,0–6,0]	0,360
Ca, mg/dL	8,60 [8,20–8,60]	9,30 [9,00–9,60]	<0,001
P, mg/dL	4,35 ± 0,66	3,64 ± 0,58	<0,001
PTH, pg/mL	11,2 [6,5–16,7]	42,0 [36,0–50,0]	<0,001
25(OH)D, ng/mL	39,0 [28,0–46,0]	31,0 [24,0–40,0]	0,104
Calcio, mg/die	1000 [500–1200]	–	
Calcitriolo, mcg/die	0,50 [0,25–0,50]	–	

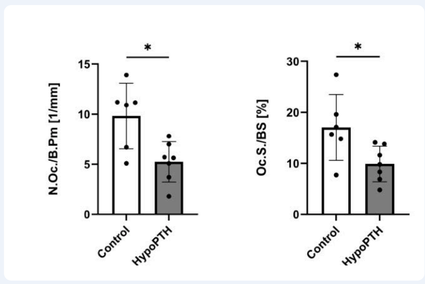
Media ± DS o mediana [IQR]

RISULTATI · MODELLO MURINO

PTH sierico (4 sett.)
−24%
133 ± 16 vs 176 ± 23 pg/mL · **p<0,01**

Ca^{2+} sierico (4 sett.)
−24%
HypoPTH vs CTRL · **p<0,05** persistente a d10 e d21

Osso: turnover ridotto, struttura preservata

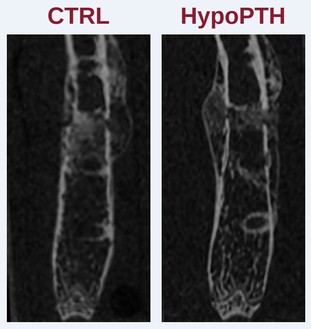


µCT e biomeccanica

BV/TV	ns
Tb.Th · Tb.N · Tb.Sp	ns
Tb.TMD · Ct.TMD	ns
Ct.Th	ns
Rigidità	ns
Fmax	ns

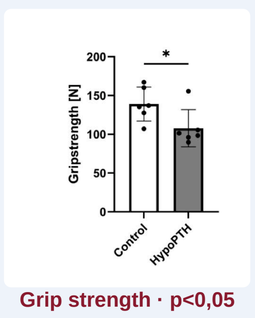
N.Oc/B.Pm e Oc.S/BS ↓ (p<0,05); N.Ob/B.Pm e Ob.S/BS: ns

CTRL HypoPTH

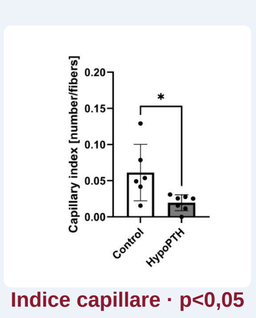


Guarigione della frattura (µCT d21)
- d10: area e composizione del callo **ns**
- d21: BV, TV, % osso/cartilagine/tessuto fibroso e rigidità **ns**

Muscolo: ↓ forza e ↓ capillarizzazione



Grip strength · p<0,05

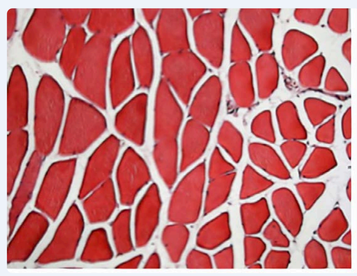


Indice capillare · p<0,05

Indice nucleare **ns**

Minore apporto di O_2 e substrati energetici alla fibra

CTRL · H&E 20×



HypoPTH · H&E 20×

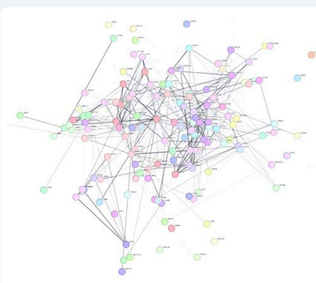


RNA-seq muscolare: rimodellamento metabolico

▼ **Down-regolati**
Cellular response to lipid
Regulation of skeletal muscle proliferation

▲ **Up-regolati**
Autophagy
Process utilizing autophagic mechanisms

DEG p<0,05; GO/KEGG padj<0,05



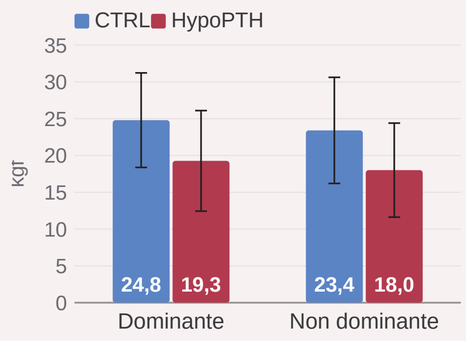
STRING: GAPDH nodo centrale

↓ PTH/Ca²⁺ › ↓ capillari › metabolismo lipidico › ↑ autofagia › ↓ forza

MESSAGGIO CHIAVE · A 4 settimane l'osso non mostra alterazioni strutturali né difetti di riparazione, mentre il muscolo è già compromesso: la disfunzione muscolare precede il danno scheletrico.

RISULTATI · STUDIO CLINICO

Handgrip strength ridotta di oltre il 20%



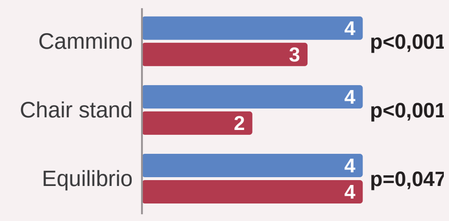
−22% dominante **p=0,002**

−23% non dominante **p=0,004**

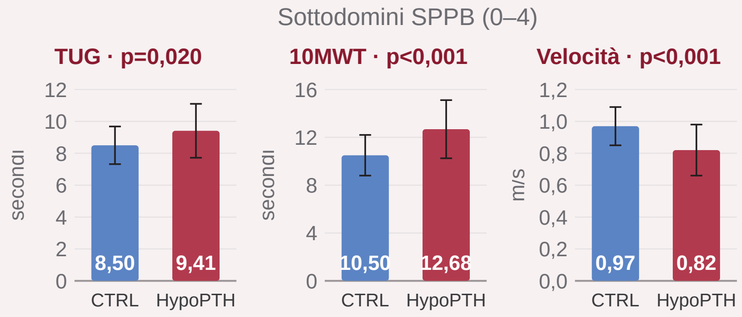
Media ± DS. Dato concorde con precedenti coorti di HypoPTH[2,10]

Performance fisica ridotta in tutti i domini

SPPB totale, mediana [IQR]
10 **[8–10]**
vs CTRL 12 [11–12]
p<0,001



Sottodomini SPPB (0–4)



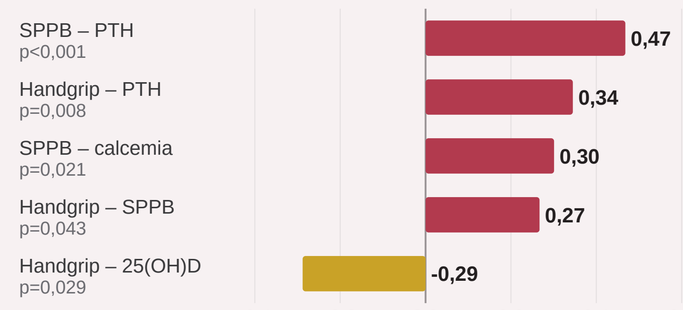
Test strumentati con G-Walk; media ± DS

Effetto indipendente da età e BMI, associato al PTH

+5,66 kgf
handgrip, CTRL vs HypoPTH
IC95% 2,44–8,88 · p=0,001

+2,07 punti
SPPB, CTRL vs HypoPTH
IC95% 1,52–2,63 · p<0,001

GLM aggiustato per età e BMI. Aggiungendo PTH e 25(OH)D, il gruppo resta predittore della SPPB (p<0,001), non dell'handgrip (p=0,118)



Correlazioni di Pearson (n=58), analisi esplorativa

CONCLUSIONI

- Nel topo un HypoPTH lieve riduce il turnover osseo senza alterare struttura e riparazione, ma compromette **precocemente** forza, capillarizzazione e metabolismo muscolare
- Nei pazienti forza e performance fisica sono ridotte, indipendentemente da età e BMI
- Il muscolo scheletrico è un bersaglio sottostimato dell'HypoPTH e un possibile endpoint nei trial con terapie a base di PTH[11]

Limiti: HypoPTH murino lieve e di 4 settimane, solo maschi; coorte clinica piccola e trasversale.

Bibliografia
1. Silva BC, Bilezikian JP. Rev Endocr Metab Disord 2021;22:789–802.
2. Sikjaer T, et al. J Bone Miner Res 2016;31:1440–8.
3. Romagnoli C, Brandi ML. Front Med 2021;8:764346.
4. Butylina M, et al. Front Vet Sci 2023;10:1163903.
5. Bi R, et al. J Bone Miner Res 2016;31:975–84.
6. Bouxsein ML, et al. J Bone Miner Res 2010;25:1468–86.
7. Röntgen V, et al. J Orthop Res 2010;28:1456–62.
8. Bollerslev J, et al. Eur J Endocrinol 2025;193:G49–G78.
9. Bravi M, et al. Gait Posture 2020;76:175–81.
10. Babu TA, et al. Eur J Endocrinol 2023;189:141–8.
11. Sikjaer T, et al. Osteoporos Int 2014;25:1717–26.

Abbreviazioni
10MWT, 10-meter walk test; 25(OH)D, 25-idrossivitamina D; ASBMR, American Society for Bone and Mineral Research; B.Pm, perimetro osseo; BMD, densità minerale ossea; BMI, indice di massa corporea; BS, superficie ossea; BV, volume osseo; Ct.Th, spessore corticale; CTRL, controlli; d, giorno post-frattura; DEG, geni differenzialmente espressi; DS, deviazione standard; DT, tossina difterica; Fmax, forza massima; GLM, modello lineare generalizzato; H&E, ematossilina-eosina; HypoPTH, ipoparatiroidismo; IC95%, intervallo di confidenza al 95%; iDTR, recettore inducibile della DT; IQR, range interquartile; N.Oc/N.Ob, numero di osteoclasti/osteoblasti; ns, non significativo; Oc.S/Ob.S, superficie osteoclastica/osteoblastica; P, fosforemia; PTH, paratormone; PTH1R, recettore di tipo 1 del PTH; SPPB, Short Physical Performance Battery; Tb.N/Th/Sp, numero/spessore/separazione trabecolare; TMD, densità minerale tissutale; TRAP, fosfatasi acida tartrato-resistente; TUG, Timed Up and Go; TV, volume tissutale; µCT, micro-tomografia computerizzata.