

Poster P.01.2

UPDATE ON THE BON-DMD (GUP11011) STUDY: THE BIOCHEMICAL MARKERS

Broggi F.*^[1], Vai S.^[2], Bianchi M.L.^[2]

^[1]Laboratorio Analisi Cliniche, Centro di Ricerche e Tecnologie Biomediche, Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Milano ~ Milano ~ Italy, ^[2]Laboratorio Sperimentale di Ricerche sul Metabolismo Osseo Infantile, Unità Metabolismo Osseo, Istituto Auxologico Italiano IRCCS, Milano ~ Milano ~ Italy

Low bone mineral density (BMD) and increased risk of fractures, vertebral and appendicular, have been observed in Duchenne Muscular Dystrophy [1-8]. Bone metabolism in this disease is still poorly known, and it is unclear: (1) whether bone alterations are independent of glucocorticoids (GCs) and reduced mobility; (2) which patients have a higher risk of bone mass loss and fractures; (3) which changes in bone metabolism, bone turnover, and BMD can be attributed to GCs.

To answer such questions, the project BON-DMD (GUP11011) was started as an ancillary project to FOR-DMD, an international multicenter study involving 40 centers in 5 countries. FOR-DMD is aimed to evaluate the efficacy and safety of 3 different therapeutic GC regimens, in over 200 children affected by DMD, prepubertal (4-7 y), ambulant, not yet on GCs, treated with adequate vitamin D supplementation, and randomized into one of the 3 GCs regimens. BON-DMD study is aimed at studying bone metabolism and turnover (with standard laboratory tests), fractures, and BMD changes (with DXA) over 36 months. The following tests were performed: (a) on serum: parathyroid hormone (PTH), 25-OH vitamin D (25-OH D), osteocalcin (OC), bone alkaline phosphatase (BSAP), C-terminal telopeptide of type I collagen (CTx), receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), osteoprotegerin (OPG), interleukin 6 (IL-6); (b) on urine: N-terminal telopeptide of type I collagen (NTx).

We are presenting the preliminary results on a subgroup of 45 DMD children (mean age at enrolment 5.0 ± 0.8 y), from 5 countries after 24 months of study. An in-depth analysis of the laboratory findings is still impossible, as both FOR-DMD and BON-DMD are ongoing and the randomization into the therapeutic GC regimen, as well as BMD or fracture data, have not been released yet.

We can report an increase of serum levels of 25-OH D (18.5 ± 5.8 ng/mL at T0 and 28.8 ± 13.2 ng/mL at T24), with a corresponding reduction in PTH levels (27.8 ± 8.4 pg/mL at T0 and 25.3 ± 9.8 pg/mL at T24). We observed a decrease of bone formation markers: OC (61.5 ± 15.4 ng/mL at T0 and 46.6 ± 27.5 ng/mL at T24), BSAP (45 ± 12 µg/L at T0 and 38.8 ± 14.4 µg/L at T24) and ALP (137.3 ± 32.9 U/L at T0 and 113.4 ± 38.1 U/L at T24), as well as of bone resorption markers: CTx (914.4 ± 295.4 pg/mL at T0 and 681.9 ± 342 pg/mL at T24) and NTx (731.7 ± 402.6 nM BCE/mM Crea at T0 and 454.1 ± 319.4 nM BCE/mM Crea at T24), indicating an overall reduction of bone turnover. The increased RANKL/OPG ratio (133.7 ± 179.5 at T0 and 172.8 ± 186.2 at T24) shows some prevalence of the bone resorption processes. Moreover, as expected with GC treatment, the serum concentrations of the inflammatory cytokine IL-6 showed a decrease (2.2 ± 2.7 pg/mL at T0 and 1.4 ± 1.3 pg/mL at T24).

The final analysis of the biochemical data on the whole study population, taking into account the BMD changes and the prevalence of fractures, will hopefully allow a deeper understanding of bone metabolism in GC-treated DMD boys.

Aggiornamenti sul progetto Bone-DMD: marcatori biochimici

Nella Distrofia Muscolare di Duchenne (DMD) sono state osservate ridotta densità minerale ossea (BMD) ed aumentata frequenza di fratture sia vertebrali che appendicolari. Purtroppo si conosce ancora poco sul metabolismo osseo in questa patologia.

Per questo motivo, è stato avviato il progetto BON-DMD (GUP11011) – studio prospettico

supplementare nell'ambito di un progetto multicentrico internazionale (FOR-DMD), coinvolgente 40 centri in 5 paesi. Il FOR-DMD è mirato a valutare l'efficacia e la sicurezza di tre diversi regimi terapeutici con GCs, in più di 200 bambini affetti da DMD, prepuberi (età 4-7 a.), deambulanti, non ancora in terapia steroidea, trattati con adeguati supplementi di vitamina D, e randomizzati in uno dei tre regimi terapeutici previsti (terapia giornaliera o intermittente con prednisone, terapia giornaliera con deflazacort). In questi soggetti, il BON-DMD è mirato allo studio, nell'arco di 36 mesi, del metabolismo e del turnover osseo (test di laboratorio standard), delle fratture, e dei cambiamenti nella BMD, valutata con metodo DXA. Gli esami biochimici considerati sono: (a) sul siero: paratormone (PTH), 25-OH vitamina D (25-OH D), osteocalcina (OC), fosfatasi alcalina ossea (BSAP), telopeptide C-terminale del Collagene di tipo I (CTx), ligando del recettore attivatore del fattore nucleare kappa-B (RANKL), osteoprotegerina (OPG), interleuchina 6 (IL-6); (b) sull'urina: telopeptide N-terminale del Collagene di tipo I (NTx).

Presentiamo ora i risultati preliminari su un sottogruppo di 45 bambini con DMD (età media all'arruolamento 5.0 ± 0.8 a.), di varia nazionalità (1 canadese, 4 tedeschi, 14 inglesi, 11 italiani, 15 americani), nei primi 24 mesi dello studio. Poiché il BON-DMD è ancora in corso, l'assegnazione dei singoli soggetti allo specifico regime terapeutico e i dati densitometrici o relativi alle fratture non sono ancora stati resi noti, cosa che impedisce un'analisi approfondita delle attuali osservazioni.

È stato in primo luogo osservato un aumento della concentrazione sierica della 25-OH D, con corrispondente riduzione dei livelli di PTH. Allo stesso tempo, è stata osservata una diminuzione delle concentrazioni sia dei marcatori biochimici di osteoformazione: OC e BSAP, sia di quelli di riassorbimento osseo: CTx e NTx, indicando una complessiva riduzione del turnover osseo. L'aumento del rapporto fra le citochine RANKL/OPG indica comunque una certa prevalenza dei processi di riassorbimento. Inoltre, come atteso a seguito della terapia steroidea, le concentrazioni sieriche della citochina infiammatoria IL-6 mostrano una riduzione.

Completare l'analisi dei dati biochimici relativi all'intera popolazione arruolata, considerando anche le variazioni della BMD e la prevalenza delle fratture, permetterà di comprendere meglio il metabolismo osseo nei bambini DMD trattati con GCs.

1. Talim B, Malaguti C, Gnudi S, Politano L, Merlini L. Vertebral compression in Duchenne muscular dystrophy following deflazacort. *Neuromuscul Disord* 2002;12:294-295.
2. Bianchi ML, Mazzanti A, Galbiati E, Saraifoger S, Dubini A, Cornelio F, Moranti L. Bone mineral density and bone metabolism in Duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int* 2003;14:761-767.
3. Bothwell JE, Gordon KE, Dooley JM, MacSween J, Cummings EA, Salisbury S. Vertebral fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Clin Pediatr (Phila)* 2003;42:353-356.
4. Aparicio LF, Jurkovic M, DeLullo J. Decreased bone density in ambulatory patients with Duchenne Muscular Dystrophy. *J Pediatr Orthop* 2002;22:179-181.
5. Larson CM, Henderson RC. Bone mineral density and fractures in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr Orthop* 2000;20:71-74.
6. Bianchi ML, Morandi L, Andreucci E, Vai S, Frasukiewicz J, Cottafava R. Low bone density and bone metabolism alterations in Duchenne muscular dystrophy: response to calcium and vitamin D treatment. *Osteoporos Int* 2011;22:529-539.
7. Rufo A, Del Fattore A, Capulli M, Carvello F, De Pasquale L, Ferrari S, Pierroz D, Morandi L, De Simone M, Rucci N, Bertini E, Bianchi ML, De Benedetti F, Teti A. Mechanisms inducing low bone density in Duchenne muscular dystrophy in mice and humans. *J Bone Miner Res* 2011;26:1891-1903.
- 8- Söderpalm AC, Magnusson P, Ahlander AC, Karlsson J, Kroksmark AK, Tulinius M, Swolin-Eide D. Low bone mineral density and decreased bone turnover in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2007;17:919-28.

Distrofia Muscolare di Duchenne

Coordinator: Maria Luisa Bianchi

Duration (N. Years): 3

Starting year: 2011

Telethon Project (nr):

GUP11011

Disease Name:

Duchenne Muscular Dystrophy

Keywords:

Duchenne Muscular Dystrophy, bone mineral density, bone turnover markers