

AGGIORNAMENTO IN TEMA DI

BISFOSFONATI

GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

IN QUESTO NUMERO

Osteoporosi: considerazioni diagnostiche e terapeutiche

Liposomal clodronate eliminates synovial macrophages, reduces inflammation and ameliorates joint destruction in antigen-induced arthritis

Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin

VOL. 1 N° 1
MAGGIO 2000



Gruppo Italiano per lo Studio dei Bisfosfonati

PRESIDENTE

Prof. Paolo Filippini
 Professore Associato Malattie
 del Ricambio
 Dipartimento Medicina Clinica
 Patologia e Farmacologia
 Policlinico Monteluce
 Via Brunamonti, 1
 Università di Perugia
 06122 Perugia

VICE PRESIDENTE

Dr. Leonardo Sartori
 Ricercatore - Ist. di Medicina Interna
 Università di Padova
 Via Giustiniani, 3
 33128 Padova

MEMBRI DEL CONSIGLIO DIRETTIVO

Prof. Silvano Adami
 Professore Associato di Reumatologia
 Centro Ospedaliero Clinicizzato
 Università di Verona
 37067 Valeggio sul Mincio (VR)

Dr. Daniele Costi
 Istituto di Clinica Medica Generale
 e Terapia Medica
 Università di Parma
 Via Gramsci, 14
 43100 Parma

Prof. Gaetano Crepaldi
 Direttore Istituto di Medicina Interna
 Università di Padova
 Via Giustiniani, 3
 33128 Padova

Dr. Sandro Giannini
 Istituto di Medicina Interna
 Università di Padova
 Via Giustiniani, 3
 33128 Padova

Prof. Giovanni La Montagna
 Clinica Reumatologica
 II Università di Napoli
 80100 Napoli

Prof. Salvatore Mancuso
 Direttore Istituto di Clinica Ostetrica
 e Ginecologica
 Università Cattolica del Sacro Cuore
 Policlinico Agostino Gemelli
 Largo Agostino Gemelli, 8
 00168 Roma

Dr. Claudio Marcocci
 Ricercatore - Istituto di Endocrinologia
 Metodologia Clinica
 e Medicina del Lavoro
 Università di Pisa
 Via Paradisa, 2
 56124 Pisa

Prof. Roberto Marcolongo
 Direttore Istituto di Reumatologia
 Università di Siena
 53100 Siena

Prof. Giovanni Minisola
 Primario dell'Unità Organizzativa
 di Reumatologia
 Ospedale Santo Spirito
 Villa Betania - Roma

Prof. Ernesto Palummeri
 Primario Divisione di Geriatria
 Ente Ospedaliero - Ospedali Galliera
 Corso Mentana, 10
 16128 Genova

Prof. Mario Passeri
 Direttore Istituto
 di Clinica Medica Generale
 e Terapia Medica
 Università di Parma
 Via Gramsci, 14
 43100 Parma

SECRETARIO

Prof.ssa Ombretta di Munno
 Professore Associato di Reumatologia
 Istituto di Patologia Medica
 Cattedra di Reumatologia
 Università di Pisa
 Via Roma, 67
 56126 Pisa

Dr. Bruno Frediani
 Istituto di Reumatologia
 Università di Siena
 53100 Siena

COLOPHON

COMITATO SCIENTIFICO DI REDAZIONE

CAPO REDATTORE

Prof. Silvano Adami, PhD
Professore Associato di
Reumatologia
Centro Ospedaliero Clinicizzato
Università di Verona
37067 Valeggio sul Mincio (VR)

BOARD

Prof. Giampiero Pasero, PhD
Direttore
Cattedra di Reumatologia e
Istituto di Patologia Medica
Università di Pisa
Via Roma, 67
56126 Pisa

Prof. Mario Passeri, PhD
Direttore
Istituto di Clinica Medica
Generale e Terapia Medica
Università di Parma
Via Gramsci, 14
43100 Parma

Dr. Sergio Rosini
Direttore
Centro Ricerche Farmacologiche
Abiogen Pharma
56125 Pisa

EDITORE

Medicom Italia S.r.l.
Via A. Ressi, 10
20125 Milano - Italia
Tel. 02 6709956 - Fax 02 6709959
e-mail: medicom@medicom-italia.it

DIRETTORE RESPONSABILE

Bruno Pieroni

Registrazione del Tribunale di
Milano n. 84 del 07/02/2000

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta o archiviata in un sistema di recupero o trasmessa in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo elettronico, fotoriproduzione, memorizzazione o altro, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore non si assume nessuna responsabilità di prodotto, negligenza o altrimenti, oppure uso od operazione di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuti nel materiale di cui trattasi. A causa del rapido progresso della scienza medica, l'Editore raccomanda la verifica indipendente delle diagnosi e del dosaggio dei medicinali.

Questo numero di Aggiornamento in Tema di Bisfosfonati è stato stampato in 6.000 copie.

ABBONAMENTO

Lit. 25.500 per anno
Lit. 8.500 copia singola

STAMPA

Lineadue, Via Cesare Battisti 380
Marnate (VA)

COLOPHON	1
EDITORIALE:	
OSTEOPOROSI: CONSIDERAZIONI DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE	
Paolo Filippini	3
ABSTRACT	
Sezione A	19
Sezione B	21
AGGIORNAMENTO DELLA LETTERATURA	24
INDICE PER AUTORE	29
CALENDARIO CONGRESSI	31

Le affermazioni e le dichiarazioni espresse negli articoli sono quelle degli autori e non necessariamente quelle dell'Editore. Nonostante sia posta grande cura nella compilazione degli articoli, non sempre è possibile evitare qualche errore (nell'elaborazione dei dati). Ciò premesso, e anche in vista dei rapidi sviluppi della scienza medica, si raccomanda al lettore di condurre indipendentemente le proprie indagini e/o ricerche, per quanto riguarda i metodi diagnostici, le somministrazioni delle dosi ecc. L'Editore declina ogni responsabilità per (la correttezza di) tale materiale e non garantisce né assicura o appoggia alcun prodotto o servizio pubblicizzato in questa pubblicazione per il quale, inoltre, si ritiene sollevato da qualsiasi responsabilità per eventuali rivendicazioni inoltrate dai produttori.

EDITORIALE

Paolo Filippini
Sezione
di Fisiopatologia
e Clinica
del Metabolismo
Minerale,
Università di Perugia

OSTEOPOROSI: CONSIDERAZIONI DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE

Generalità

Definizione. L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro, caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da alterazioni della microarchitettura dell'osso: ciò lo rende fragile e facile preda di fratture (*Consensus Development Conference, 1993*).

Epidemiologia. Le più comuni fratture osteoporotiche sono quelle delle vertebre, del polso e del femore prossimale, ma possono interessare ogni altro sito come le pelvi, l'omero prossimale, il femore distale e le coste. La probabilità che una donna bianca dopo la menopausa vada incontro a una qualsiasi frattura osteoporotica (*life time-risk*) è di circa il 40%: il *life time-risk* per le sole fratture di femore è del 17% (Melton LJ, 1992). Nei maschi il rischio di fratture osteoporotiche, in progressiva ascesa, è attualmente circa un terzo di quello delle donne. L'incidenza delle fratture da fragilità del femore in Italia è sovrapponibile a quella degli altri Paesi occidentali (Rossini M, Adami S, 1999).

Costi socio-sanitari ed economici. Sia le fratture vertebrali che quelle del radio distale sono associate a una elevata morbosità; le conseguenze più serie si hanno dopo una frattura di femore, poiché i soggetti colpiti da tale evento hanno una mortalità media a sei mesi di circa il 20% (12-40%) superiore a quella di coetanei non fratturati. Fra quelli che sopravvivono, meno del 40% recupera il ruolo sociale antecedente il ricovero; nel resto lo stato di disabilità è tale da richiedere, talora, l'istituzionalizzazione permanente. Nei Paesi occidentali le fratture dell'anca rendono conto della più alta domanda in giornate di degenza, più elevata di quella imposta dal cancro della mammella, dall'infarto del miocardio, dalla broncopneumopatia cronica ostruttiva o dal diabete (Kanis JA, 1998).

Diagnosi di osteoporosi

Al momento attuale la metodica più affidabile per valutare il rischio di frattura risiede nella quantificazione della massa ossea, ottenuta con la densitometria, con la TC quantitativa o con l'ultrasonografia. Il rischio relativo di una frattura dello scheletro aumenta di 2-3 volte per ogni riduzione della massa ossea di 1 DS (corrispondente a circa il 10%) rispetto al "valore di picco", vale a dire il valore medio della massa ossea nella popolazione sana al termine dello sviluppo scheletrico (*T-score*).

Metodi per quantificare la massa ossea. Le tecniche densitometriche costituiscono quelle che hanno ricevuto il maggior impulso tecnologico, le più validate e pertanto

le più impiegate (Adami S, Kanis JA, 1995). Esse sfruttano, come principio, l'attenuazione di un raggio fotonico o di raggi X indotta dall'attraversamento di un segmento scheletrico; la quantità di osso presente in uno specifico sito è detta contenuto minerale osseo (BMC). Se la BMC viene riferito all'area o al volume della regione misurata si ottiene un dato di densità minerale (BMD). Oggi la maggiore accuratezza diagnostica (maggiore sensibilità e maggiore precisione) è data da apparecchiature che sfruttano come sorgente una doppia emissione di raggi X (DXA = *Dual X Absorptiometry*) (Whaner HW, Fogelman I, 1996).

Gli attuali apparecchi possono eseguire scansioni a livello del polso, della colonna lombare e del femore; i più sofisticati anche scansioni *total body* e taluni sono muniti di un software che permette di misurare le altezze dei corpi vertebrali e quindi la diagnosi e il monitoraggio delle deformità vertebrali (morfometria). Come linea di principio la misurazione eseguita in un qualsiasi sito scheletrico è predittiva del rischio di frattura di ogni segmento dello scheletro, anche se il potere predittivo di ogni specifica frattura è maggiore se la misurazione è stata eseguita sullo stesso segmento scheletrico (colonna per le fratture vertebrali; femore per le fratture dell'anca; polso per le fratture di Colles). La misurazione della massa ossea con ultrasuoni (QUS) costituisce una metodica emergente. Sembra che dia indicazioni anche sulla microarchitettura e sul modulo elastico dell'osso. La QUS ha un potere predittivo per il rischio di frattura analogo alle metodiche DXA e abbina alla facilità di esecuzione il basso costo e l'assenza di radiazioni: si propone, quindi, come un utile mezzo di *screening* mentre la sua validità nel monitoraggio terapeutico è ancora da definire. La **TC quantitativa** (QTC) è una metodica di buona accuratezza diagnostica ma a costi più elevati e determina una maggiore irradiazione del paziente; l'impiego della **RMN** nella diagnostica delle fratture osteoporotiche è confinato, al momento, alle identificazione delle forme secondarie (per esempio, neoplastiche).

A scopo classificativo e al fine di utilizzare un linguaggio comune, la *World Health Organization* ha suggerito dei valori soglia di densità minerale (*WHO report*, 1994). Sulla base di tali valori sono state identificate quattro categorie (*Tabella 1*):

Tabella 1. Categorie diagnostiche basate sulla densità minerale ossea (WHO report, 1994)

1. Normale:	T-score ≥ -1 DS
2. Osteopenia:	T-score fra -1 e -2,5 DS
3. Osteoporosi:	T-score $\leq -2,5$ DS
4. Osteoporosi severa:	T-score $\leq -2,5$ DS + fratture da fragilità

Il livello di -2,5 DS identifica il maggior numero di donne che andrà incontro a una frattura da fragilità; nella fascia -1/-2,5 cadono, invece, coloro che confluiranno con maggiore probabilità in una condizione di osteoporosi.

La densitometria nei maschi. Non vi sono studi prospettici volti a correlare la massa ossea con il rischio di frattura nei maschi: pertanto, il valore prognostico di un dato valore di BMD è incerto. Studi osservazionali indicano che il rischio relativo conferito da un determinato valore di *T-score* (riferito al picco di massa ossea dei maschi) non è differente nei due sessi: in altre parole, anche nei maschi un *T-score* di -1 DS raddoppia il rischio di frattura (Melton e coll, 1998). Tuttavia, a parità di riduzione della densità minerale ossea, i maschi hanno un rischio di frattura globale inferiore a quello delle donne: ciò sembra sia da riferire soprattutto alle maggiori

dimensioni delle ossa dei maschi, per cui lo stress meccanico si esercita su un volume maggiore (vertebre) o più lontano dall'asse neutrale delle ossa lunghe (femore), e alla differente alterazione della microarchitettura che nel maschio si caratterizza per un assottigliamento generalizzato delle trabecole, mentre sono rari i fenomeni di perforazione, tipici invece dell'osteoporosi post-menopausale.

Quale segmento misurare. Come già accennato, il potere predittivo del rischio di frattura di un segmento scheletrico è migliore se la misurazione viene fatta a livello di quel segmento. In generale, la misurazione sulla colonna lombare è da preferire nelle donne giovani nelle quali è maggiore il rischio di fratture vertebrali. Tuttavia, la presenza di spondiloartrosi con becchi osteofitici e sclerosi delle faccette articolari; di calcificazioni dell'aorta addominale; di deformità in cifoscoliosi; di eccessivo tessuto adiposo addominale; sono tutti fattori che possono alterare in eccesso il dato densitometrico. In questi casi è preferibile la misurazione a livello del femore prossimale o del polso. Per tali motivi, dopo i 60-65 anni il femore è il segmento d'elezione; inoltre, con l'avanzare degli anni esso diviene sempre più a rischio di fratture.

Markers bioumorali di turnover osseo. I marcatori bioumorali di *turnover* vengono prodotti nel corso del rimodellamento osseo; alcuni esprimono l'attività biosintetica, altri l'attività riassorbitiva. Questi due processi sono generalmente accoppiati e, quindi, entrambi i tipi di marker aumentano quando il rimodellamento osseo avviene a ritmo accelerato (elevato *turnover*). La differente cinetica dei vari marcatori non consente di trarre conclusioni circa la presenza di un *imbalance* tra riassorbimento e neosintesi. L'incremento del *turnover* in menopausa è modesto rispetto a quello che si ha in patologie come il morbo di Paget, l'iperparatiroidismo o la malattia neoplastica dell'osso: è per tale motivo che la sensibilità dei markers non è tale da individuare con certezza quegli individui che hanno un *turnover* di poco elevato a causa del deficit estrogenico e che andranno incontro ad eccessiva perdita di massa ossea.

L'utilità della determinazione dei markers di *turnover* è limitata, quindi, al follow-up terapeutico quando si voglia controllare l'efficacia di un trattamento anti-rassorbitivo (per esempio, con bisfosfonati) e la *compliance* del paziente, senza dover attendere periodi lunghi quali sono quelli necessari affinché le misure terapeutiche adottate influenzino significativamente la BMD (Garnero P, 1994).

Quando eseguire la prima densitometria. Al di fuori di importanti fattori di rischio, la mancanza di elementi clinici che consentano di prevedere con certezza quali saranno i soggetti che andranno incontro a fratture osteoporotiche, rende difficile una preselezione degli individui da sottoporre a *screening* densitometrico. Le donne in menopausa precoce che decidano di iniziare una terapia ormonale sostitutiva non necessitano di un preventivo esame densitometrico, dal momento che gli estrogeni costituiscono un trattamento idoneo a prevenire un ulteriore danno scheletrico e il risultato dell'indagine densitometrica non modificherebbe l'approccio terapeutico. Al di fuori di tale condizione è ragionevole consigliare una densitometria a tutte le donne attorno ai 60 anni, quando i soggetti a rischio possono essere agevolmente identificati sulla base di un singolo esame che documenti una significativa riduzione della massa ossea (*WHO report*, 1994).

Vi sono condizioni in cui l'esame va eseguito indipendentemente dall'età e dal sesso (femmine e maschi): ciò accade in presenza di uno o più fattori di rischio di cui è accertato l'effetto osteolesivo (*Tabella 2*).

Tabella 2. Condizioni che abitualmente causano osteoporosi

1)	Immobilizzazione protratta (> 6 mesi)
2)	Cortisone (prednisone > 7,5 mg/die per 3 mesi o più) Altri farmaci: eparina (5000 UI/die per periodi superiori a 3 mesi) anticomiziali (difenilidantoina, fenobarbitale) ormoni tiroidei in dosi soppressive in menopausa methotrexate, ciclosporina (posologia elevata, per esempio, trapianti) chetoconazolo, miconazolo, litio?
3)	Malattie endocrine: ipogonadismo (menopausa precoce; amenorrea prolungata; ipogonadismo indotto da farmaci) iperparatiroidismo primitivo Cushing ipertiroidismo
4)	Malattie mieloproliferative
5)	Artrite reumatoide
6)	Malattie gastroenteriche responsabili di malassorbimento (gastrectomia; celiachia)
7)	Insufficienza renale cronica
8)	Trapianto d'organo

A quali intervalli ripetere la densitometria. La possibilità di identificare una reale variazione della massa ossea, per esempio nel monitoraggio di un trattamento farmacologico, dipende dall'errore di precisione (riproducibilità) del metodo di misura. Uno strumento che abbia un errore di precisione elevato (per esempio, del 5%) non è in grado di identificare correttamente una variazione più piccola della densità minerale (per esempio, del 3% per ogni anno di terapia). Con un simile densitometro è necessario attendere parecchi anni affinché gli effetti indotti dal trattamento si cumulino fino a produrre un effetto globale di maggiori dimensioni (per esempio, 5 anni, allorché ci si può attendere un incremento del 15%). In generale, la variazione della massa ossea deve essere di 2,8 volte superiore all'errore di precisione del nostro strumento affinché la misura eseguita sia attendibile. Pertanto, con gli attuali DXA che hanno un errore di circa il 2% (Tabella 3), possiamo ripetere una densitometria dopo 1 anno solo se ci aspettiamo una variazione della massa ossea superiore al 5,6% (Kanis JA, 1983).

Tabella 3. Attuali DXA

BMD: variazione attesa in 1 anno	Errore di precisione (%)	Intervallo minimo (anni) tra 2 successive DXA
1 %	2	5,6
3 %	2	1,8
6 %	2	< 1

Quando il rilievo di una osteoporosi è sospetto. Non sorprende, quindi, il rilievo di una massa ossea ridotta, anche in misura cospicua, in una donna di razza bianca, in menopausa e in età avanzata. Il sospetto che un'osteoporosi sia secondaria a condizioni diverse dall'invecchiamento e dalla menopausa è tanto maggiore quanto più ci si allontana dallo stereotipo appena tracciato: individuare queste forme è indispensabile poiché esse si giovano solo o soprattutto di un trattamento specifico (*Tabella 4*).

Tabella 4. Condizioni in cui il rilievo di una osteoporosi deve suggerire una forma secondaria

Nei maschi, soprattutto se di età inferiore ai 65-70 anni
 Nelle femmine:
 in menopausa da meno di 5 anni
 di razza nera
 in assenza di fattori di rischio (*Tabella 2*)
 in premenopausa e senza familiarità per osteoporosi
 In presenza delle seguenti condizioni:
 sintomi sistemici (dimagrimento, febbre, decadimento delle condizioni generali)
 frattura di una vertebra non da carico
 nefrolitiasi calcica recidivante
 alterazioni dell'emocromo
 ALP molto elevata
 disturbi dell'alvo (diarrea)
 riduzione della libido (maschi)

In chi sospettare una forma genetica (costituzionale) (*Tabella 5*). Alcuni elementi possono, invece, orientare verso una forma "costituzionale" di osteoporosi e giustificare una grave e inattesa riduzione della massa ossea, in assenza di una delle patologie indicate in *Tabella 2*.

Tabella 5. Quando sospettare una forma genetica

- Fratture in famiglia
- Sclere blu
- Lassità legamentosa
- Cute sottile (facilità alle ecchimosi)
- Ernie addominali
- Prolasso della mitrale
- Scoliosi o cifosi gravi

Indagini di 1° livello. Dal momento che un'osteoporosi può costituire l'unico sintomo di un'altra malattia, come un iperparatiroidismo primitivo, un mieloma multiplo, un malassorbimento o un ipertiroidismo in età avanzata, è consigliabile eseguire alcune indagini di 1° livello in tutti i pazienti affetti da osteoporosi (*Tabella 6*). Indagini più mirate, come la valutazione della funzionalità tiroidea o cortico-surrenalica, il dosaggio del paratormone o del testosterone libero, la determinazione dei metaboliti attivi della vitamina D verranno suggeriti dallo specifico contesto clinico.

Tabella 6. Quali esami eseguire nel sospetto di una forma secondaria (1° livello)

- Emocromo
- Creatininemia
- Calcemia, fosforemia, Na, K
- Fosfatasi alcalina totale
- Proteine sieriche totali, albuminemia
- Elettroforesi sieroproteica
- Proteinuria di Bence Jones
- Esame feci per S.O., piociti, grassi, amido

Terapia dell'osteoporosi

Il rischio di frattura. Oggi nel settore dell'osteoporosi, al pari di altre condizioni che si giovano di misure preventive, la politica sanitaria è orientata a concentrare la spesa sanitaria alle categorie più esposte al rischio di sviluppare una determinata malattia. Nell'osteoporosi, quindi, si tratta di stabilire per ogni singolo paziente quali sono le probabilità che si produca una frattura (*Tabella 7*; NOF, 1998. SIOP, 1999).

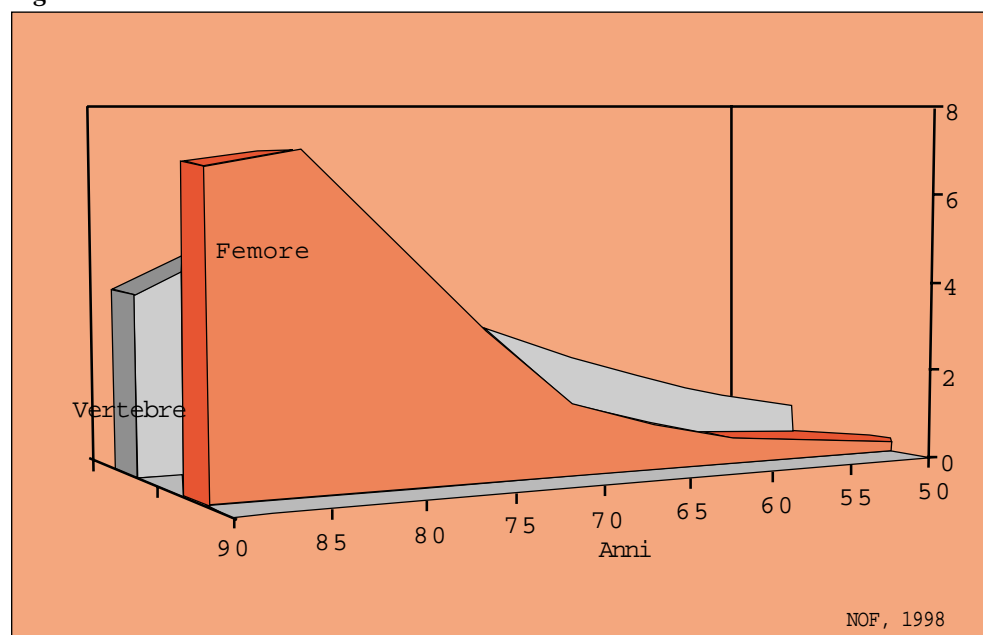
Tabella 7. Fattori determinanti il rischio di frattura

1. Riduzione della massa ossea
2. Aspettativa di vita (*life-time risk*)
3. Fattori di rischio indipendenti dalla massa ossea

Ogni riduzione della massa ossea di 1 DS, che corrisponde all'incirca al 10-15%, rispetto alla media della popolazione sana e giovane (*T-score*), raddoppia il rischio (Black D, 1992). In generale una riduzione di 2-3 DS conferisce un rischio di frattura sufficientemente elevato da rendere conveniente un trattamento farmacologico.

La probabilità che si verifichi una frattura è funzione anche dell'aspettativa di vita (*life-time risk*): una donna di 50 anni, infatti, ha una probabilità di sviluppare una frattura nei 30-40 anni che ha ancora da vivere molto più alta di quella di una settantacinquenne, la cui aspettativa di vita è di soli 5-15 anni. Ma è anche necessario considerare che il rischio di frattura non si distribuisce in maniera uniforme nel corso della vita: esso è basso negli anni immediatamente successivi alla menopausa per farsi sempre più consistente con l'avanzare dell'età. Più precoci nella storia della malattia sono le fratture delle vertebre e del polso, mentre quelle del femore, le più invalidanti, hanno il massimo di incidenza molto avanti negli anni (*Consensus Development Conference, 1993*) (*Figura 1*). Ciò indica che l'invecchiamento agisce come fattore indipendente dalla massa ossea nel deteriorare la resistenza meccanica dello scheletro (Suman, VJ, 1993) (*Tabella 8*). Nei vecchi, inoltre, sono presenti spesso altre affezioni croniche ed è abituale l'assunzione di farmaci (ansiolitici, antipertensivi) che possono rendere più facili le cadute in quanto incidono negativamente sulla coordinazione dei movimenti e rendono precari il tono muscolare e l'equilibrio. In pratica il trattamento di donne di 50 anni con una riduzione della massa ossea di -2 DS sarà poco conveniente in termini di rapporto costo/benefici, dal momento che nei 10 anni successivi poche di esse avranno una

Figura 1. Fratture: rischio a 5 anni



frattura. Tuttavia, una frattura in giovane età produce effetti negativi sulla qualità di vita per un periodo maggiore di tempo, sicché le fratture nei giovani sono più temibili in termini di costi sanitari, sociali ed economici. Vi può essere riduzione della validità e, quindi, della capacità lavorativa, con inevitabile ripercussione sulla produzione del reddito. Fratture in chi è ancora relativamente giovane impongono misure riabilitative, cure per il dolore o per la prevenzione di nuove fratture per un periodo assai più lungo di tempo. In sintesi, l'opportunità di iniziare un programma di prevenzione delle fratture in soggetti relativamente giovani deve emergere dal rilievo di un rischio molto alto, come per esempio la presenza di una massa ossea gravemente compromessa o l'evidenza di una fragilità dello scheletro assai elevata, oltre quanto desumibile dalla riduzione del patrimonio scheletrico: ciò è suggerito, per esempio, dal rilievo anamnestico di una pregressa frattura o da una frequenza inusuale delle fratture tra i propri familiari (Cummings SR, 1995).

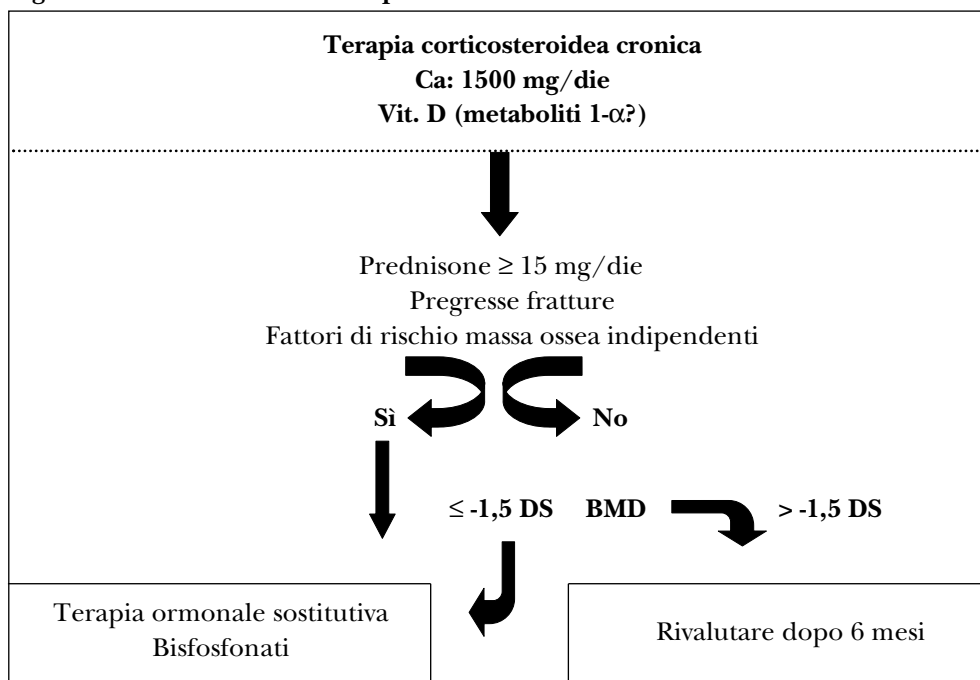
Tabella 8. Fattori di rischio per frattura indipendenti dalla massa ossea

- Pregresse fratture (dopo i 45 anni, spontanee o da caduta dalla posizione eretta)
- Età avanzata (> 70 anni)
- Familiarità per fratture
- Condizioni di salute scadute
- Fumo
- Costituzione esile (peso ≤ 50 kg)
- Uso di benzodiazepine
- Uso di antimicotici

Osteoporosi da corticosteroidi. Alcune condizioni producono un danno scheletrico con costanza tale da sollevare la questione se non sia opportuno instaurare un trattamento per l'osteoporosi al loro esordio (Tabella 2).

La terapia corticosteroidea cronica è l'esempio paradigmatico. Il cortisone, ad una posologia superiore ai 5-10 mg/die di prednisone (o equivalenti) induce una rapida perdita di massa ossea nei pochi mesi successivi all'inizio del trattamento. Oltretutto, un trattamento corticosteroideo cronico viene attuato quasi sempre in soggetti che albergano un'affezione di per sé osteopenizzante, come un'artrite reumatoide, una malattia mieloproliferativa o nel trapianto d'organo.

Figura 2. Prevenzione dell'osteoporosi da corticosteroidi.



A parte la necessità di assicurare un adeguato apporto di calcio e di vitamina D e di sollecitare una regolare attività fisica, al momento non vi sono studi sull'utilità di un trattamento farmacologico in tutte le condizioni elencate nella *Tabella 2*. Esso va instaurato anche in presenza di una massa ossea normale nei soggetti che si accingono a ricevere dosi medio/alte di cortisone (prednisone ≥ 15 mg/die) per più di 3 mesi o se concomitano altri importanti fattori di rischio (*Figura 2*, Eastell R, 1998). Diversamente, un trattamento è opportuno in presenza di osteopenia (BMD $\leq -1,5$ DS) o in menopausa. Nell'attesa di studi affidabili, gli stessi criteri potrebbero essere adottati alle altre condizioni elencate nella *Tabella 2*. Va da sé che ogni singolo caso va riconsiderato sotto il profilo terapeutico nel momento in cui venga a mancare la condizione osteopenizzante (per esempio, guarigione di un ipertiroidismo o di un Cushing).

Altri elementi da considerare. Il farmaco prescelto è un fattore decisivo nel condizionare la strategia terapeutica. Nel caso di una **terapia ormonale sostitutiva** (HRT) l'inizio del trattamento coincide, di norma, con i primi anni della menopausa, dal momento che gli estrogeni sono prescritti, di solito, per contrastare i disturbi vasomotori, la distrofia dell'epitelio urogenitale e del pavimento pelvico, e se vi è un elevato rischio cardiovascolare.

La correzione del deficit di vitamina D esercita un effetto protettivo del 25% sulle fratture del femore e probabilmente anche su quelle vertebrali. L'ipovitaminosi D è

frequente nei più vecchi (Bettica P, 1999), in particolare se istituzionalizzati. Indipendentemente dalla massa ossea, supplementi di colecalciferolo andrebbero sempre prescritti a coloro che hanno una scarsa esposizione solare, soprattutto negli ultra-70enni e nel periodo autunno-inverno.

Misure non farmacologiche. La terapia non deve limitarsi alle sole misure farmacologiche, ma dovrà includere una serie di consigli volti alla prevenzione delle cadute, a favorire il miglioramento della coordinazione neuromuscolare, alla correzione dello stile di vita, al trattamento di malattie associate o del dolore secondario a una frattura.

Le cadute hanno un ruolo centrale nelle fratture dello scheletro appendicolare, il femore in particolare, ed è sicuramente ben speso il tempo dedicato dal medico per dare semplici consigli per prevenire le cadute (*Tabella 9*).

Tabella 9. Consigli utili per ridurre il rischio di caduta

1. Eseguire quotidianamente una regolare attività motoria (camminare)
2. Usare scarpe con soles di gomma; sostituire periodicamente il puntale anti-sdrucchiolo del bastone
3. Evitare di salire su seggiole o scale
4. Usare tappetini antisdrucciolo nel bagno
5. Applicare maniglie di sostegno nella doccia e nella vasca da bagno
6. Applicare strisce antisdrucciolo sui gradini delle scale e illuminare il primo e l'ultimo gradino
7. Evitare in casa tappeti, cera per pavimenti, fili "volanti" (telefono, lampade, ecc)
8. Non usare pigiami lunghi e ingombranti
9. Attendere qualche istante seduti prima di mettersi in piedi dalla posizione sdraiata
10. Usare una luce di sicurezza durante la notte
11. Controllare periodicamente la vista e l'udito
12. Controllare spesso la pressione arteriosa
13. Evitare farmaci ansiolitici, antidepressivi o ipnotici a lunga durata d'azione
14. Non assumere alcol insieme ai farmaci sopra indicati
15. Non fare mai nulla "in fretta"

Il fumo rappresenta un fattore di rischio per le fratture al pari dell'alcol che, a dosi eccessive, deprime l'attività osteoblastica. Mancano studi prospettici sull'utilità dell'esercizio fisico, ma certamente una regolare attività motoria ostacola la perdita di massa ossea e favorisce la coordinazione e il tono muscolare. Deve essere assicurato un adeguato introito di calcio e di proteine, soprattutto nei vecchi: in questi ultimi, come già detto, la somministrazione di supplementi di vitamina D dovrebbe far parte delle abituali misure di prevenzione dell'osteoporosi.

I farmaci (*Tabella 10*; Meunier PJ, 1999). **Vitamina D.** Il deficit di vitamina D è piuttosto frequente negli anziani, soprattutto nei mesi invernali. Il rischio è particolarmente elevato nei vecchi istituzionalizzati e, in generale, in tutti coloro che hanno una scarsa esposizione alla luce solare, dal momento che l'apporto alimentare di vitamina D è abitualmente scarso. Il colecalciferolo, 800 UI/die, in aggiunta a supplementi di calcio, ha ridotto del 25% l'incidenza delle fratture dell'anca in ottuagenarie in casa di riposo (Chapuy MC,

Tabella 10. I farmaci per l'osteoporosi

Farmaco	Efficacia sulle fratture			Costo x 1000 L/anno	SSN
	Femore	Vertebre	Non vertebrali		
Vit. D, 800-1000 UI/die	?	?	~ 25%	~ 10.000	A
Vit. D (880 UI) + Ca (1000 mg)	~ 25% ^(a)	?	~ 25% ^(a)	~ 250.000	A
1-OH-D, 1 mg/die 1,25-(OH)2-D, 0.5 mg/die	?	~ 25-30%	?	~400.000 ~450.000	A A
Ca, 1000-1500 mg	~ 10%	~10%	?	~ 250.000	A
Hrt ^(b) £ 5 anni	~50-80%	~ 25%	?	~ 310.000	A
Hrt ^(b) ≥ 10 anni	~ 50-75%	~ 50-75%	~ 50-75%		A
Tibolone	?	?	?	~ 800.000	C
Serms (Raloxifene)	?	~ 50%	?	943.200	A ^(c) /C
Calcitonina ^(d)	?	~ 48%	?	?	C
Etidronato ^(e)	?	~ 50%	?	~ 100.000 ^(f)	C
Clodronato	?	? ^(g)	?	~ 1.800.000 ^(h) ~ 200.000 ⁽ⁱ⁾	C C
Alendronato	~ 50%	~ 50%	~ 25%	~ 1.150.000	A ^(c) /C
Fluoruro	?	~ 50%	?	~ 400.000	C
Steroidi anabolizzanti	?	?	?	~ 300.000	C
Ipriflavone	?	?	?	~ 1.900.000	C

^(a) donne anziane e istituzionalizzate

^(b) studi osservazionali

^(c) in fascia "A" per le donne in menopausa con fratture vertebrali o pregressa frattura di femore (nota 79)

^(d) con 200 UI/die spray nasale. Dati *interim* a 3 anni (12)

^(e) Watts e coll (14)

^(f) il prezzo fa riferimento al solo etidronato somministrato per 2 settimane ogni 3 mesi.

^(g) una riduzione del 50% di nuove fratture vertebrali è stato ottenuto in uno studio non prospettico e non randomizzato, con gruppo di controllo storico; il clodronato è stato impiegato per via iv infusionale a una posologia di 200 mg/3 settimane.

^(h,i) è riportato il prezzo della terapia orale, 400 mg/die ^(h) e im, 400 mg/mese ⁽ⁱ⁾

1994). Risultati positivi, ma più modesti, sono stati riportati in altri due trial clinici di vaste dimensioni condotti su soggetti di ambo i sessi, in età avanzata, molti dei quali però non erano istituzionalizzati. In Italia, oltre il 35% della popolazione femminile in post-menopausa sviluppa un'ipovitaminosi D nei mesi invernali. L'elevata prevalenza di un deficit di vitamina D, la consistenza dell'effetto protettivo nei confronti delle fratture, la maneggevolezza della terapia, il costo contenuto rendono assai favorevole il rapporto costo/beneficio di un trattamento con vitamina D. Per questi motivi supplementi di vitamina D (400-800 UI/die per via orale o 200.000-400.000 UI/anno per via im) dovrebbero essere prescritti regolarmente dopo i 70 anni. Con queste dosi il rischio di effetti collaterali è pressoché inesistente (la comparsa di ipercalcemia o ipercalcemia deve suggerire la concomitanza di un'affezione granulomatosa, per esempio, la sarcoidosi, o un'ipercalcemia idiopatica).

L'uso di metaboliti già attivi, in particolare quelli contenenti un gruppo -OH in posizione 1 (α -calcidolo; calcitriolo), si è dimostrato in grado di ridurre nella stessa misura l'incidenza di nuove fratture vertebrali in donne in post-menopausa, di età relativamente giovane, quindi a minor rischio di frattura; mancano tuttavia dati sicuri sulle fratture di femore. Con i metaboliti attivi è prudente controllare periodicamente il calcio sierico e urinario.

Agenti anti-riassorbitivi. Gli anti-riassorbitivi sono gli agenti maggiormente utilizzati e la cui efficacia è meglio documentata. Essi deprimono il *turnover* osseo e a quest'azione va attribuito il guadagno più consistente in massa ossea, evidente nei primi mesi di terapia: più oltre, il recupero di osso è modesto o si assiste a un plateau. L'incremento globale non supera quasi mai il 10%, il che non reintegra abitualmente il tessuto osseo andato perso.

Calcio. Un'alimentazione con un apporto di calcio inferiore alle necessità dell'organismo ($\leq 400-500$ mg/die) causa perdita d'osso in quanto costringe i tessuti ad approvvigionarsi dalle riserve endogene, quindi dallo scheletro. Un'alimentazione equilibrata dovrebbe contenere all'incirca 1 g di calcio al giorno, un apporto critico soprattutto nella fase d'accrescimento. Esso può essere assicurato con tre spuntini al giorno a base di latte o latticini (un bicchiere di latte, uno yogurt o 30 g di formaggio stagionato). In chi deve evitare alimenti ricchi in calcio (intolleranza al lattosio, eccesso ponderale, ipercolesterolemia) vanno prescritti dei supplementi.

È incerta l'efficacia di dosi farmacologiche di Ca nella prevenzione delle fratture: si ritiene che la somministrazione di 1-1,5 g di calcio, aggiunti alla normale alimentazione, eserciti un effetto protettivo sulle fratture non superiore al 10% (Cummings SR, 1996).

Gli estrogeni. Gli estrogeni (HRT) vengono iniziati per lo più all'inizio della menopausa per alleviare i disturbi vasomotori o per contrastare l'evoluzione della malattia cardiovascolare: a parte il fatto che la posologia richiesta per ostacolare la perdita di osso e la progressione di una cardiopatia ischemica è più elevata di quella sufficiente a mitigare le "vampe" (Tabella 11), l'uso degli estrogeni limitato a qualche mese o pochi anni dopo la menopausa non è assolutamente adeguato per il trattamento dell'osteoporosi che richiede

Tabella 11. Estrogeni: posologia efficace nel prevenire la perdita di tessuto osseo

Estrogeni coniugati	0,625 mg/die
Estradiolo orale	2 mg/die
Estradiolo transdermico	0,5 mg/die
Estradiolo gel	1-2 mg/die
Estrone	1,25 mg/die
Tibolone	2,5 mg/die

Tabella 12. Controindicazioni per la HRT

Assolute
a) Cancro estrogeno dipendente
b) Metrorragia indagnosticata
c) Malattia tromboembolica
d) Grave malattia epatica
Relative
e) Ipertensione arteriosa non controllata
f) LES
g) Pregresso cancro mammario o endometriale
h) Storia familiare di cancro mammario
i) Endometriosi
j) Emicrania
k) Diabete mellito
l) Colelitiasi
m) Lieve malattia epatica

tempi lunghi (5-10 anni). L'azione antifratturativa degli estrogeni è basata per lo più su studi osservazionali: solo pochi dati derivano da studi clinici prospettici, controllati e randomizzati. In assenza di controindicazioni (*Tabella 12*), gli estrogeni andrebbero consigliati a tutte le donne; debbono essere sollecitati in chi ha un elevato rischio cardiovascolare.

L'aumento dell'incidenza del cancro della mammella è stato valutato attorno al 20% e sembra che raggiunga un *plateau* dopo 5-10 anni di terapia, per tornare ai livelli basali a un anno dalla sospensione. L'insorgenza dell'iperplasia o del carcinoma dell'endometrio è contrastata dall'associazione del progesterone, a una posologia di 5-10 mg/die di medrossiprogesterone o di 0,5-1 mg/die di noretisterone per non meno di 12-15 giorni per ogni ciclo di terapia.

Salvo diversa richiesta, la terapia sequenziale-ciclica è da preferirsi nelle donne più giovani nelle quali i flussi da sospensione sono ben tollerati; andrebbe adottato uno schema combinato-continuativo quando si inizia la terapia dopo alcuni anni dalla menopausa, perché la ripresa dei flussi mestruali non è sempre ben accetta alle donne più anziane. La somministrazione orale garantisce costanza di assorbimento, anche se alcune donne preferiscono la via transcutanea; il *bypass* del primo circolo epatico potrebbe offrire vantaggi in presenza di una storia di colelitiasi o di una lieve malattia epatica.

Sembra che gli estrogeni mantengano la loro attività sul metabolismo osseo, anche se iniziati a 70 anni. Il dato è controverso (Cauley JA, 1995); in ogni caso, l'inizio tardivo di questi agenti non consentirebbe la regressione dei fenomeni di distrofia urogenitale (per esempio, il prolasso utero-vaginale conseguente al cedimento del pavimento pelvico) o di una malattia cardiovascolare che nel frattempo fossero evoluti.

Una problematica relativa alla HRT ancora discussa riguarda l'ipotesi che all'interruzione si verifichi una ripresa accelerata della massa ossea con perdita dei vantaggi conseguiti nel corso del trattamento entro pochi anni (Lindsay R, 1978). Stando così le cose alla sospensione degli estrogeni è opportuno rivalutare il singolo paziente e considerare, in presenza di consistenti fattori di rischio per fratture, l'opportunità di instaurare un differente trattamento farmacologico.

Il **tibolone** è un analogo di sintesi che unisce nella stessa molecola proprietà estrogeniche, progestiniche e debole attività androgena. Esso non causa emorragia da sospensione. Mentre è documentata l'efficacia sulla massa ossea (Bjarnason NH, 1996), mancano dati sulla prevenzione delle fratture. Il tibolone sembra condividere con gli estrogeni l'azione protettiva sull'apparato cardiovascolare.

SERMS. I modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni (SERMS) proteggono dall'osteoporosi e dal cancro della mammella (Ettinger B, 1999). Sebbene il raloxifene incrementi la massa ossea sia a livello del rachide che del femore, l'effetto protettivo si esercita soprattutto nei confronti delle fratture vertebrali. Questi agenti migliorano il profilo lipoproteico e abbassano i livelli di fibrinogeno: è presumibile che riducano l'incidenza dell'infarto del miocardio.

Calcitonina. A dosi farmacologiche (50-100 UI/die per via iniettiva; 200 UI/die spray nasale) inibisce il riassorbimento osseo ed esercita un discreto effetto antalgico. La tollerabilità del farmaco non è eccellente, soprattutto con la via parenterale che induce nausea, talora vomito, diarrea e *flushing*, in almeno un terzo dei pazienti; lo spray può causare irritazione della mucosa nasale. L'efficacia della calcitonina sulle fratture, suggerita da studi di dimensioni inadeguate, è tuttora in fase di valutazione. I risultati *ad interim* (3 anni) di uno studio multicentrico (Stock JL, 1997) con calcitonina spray nasale a vari dosaggi (100, 200 e 400 UI/die) documentano una riduzione del 48% di nuove fratture vertebrali solo con la posologia di 200 UI.

Bisfosfonati. Vari analoghi sono disponibili per il trattamento dell'osteoporosi: in Italia, l'etidronato, il clodronato e l'alendronato. Se iniziati in post-menopausa precoce, i bisfosfonati (BPs) prevengono la perdita di osso; in chi è affetto da osteoporosi, dopo un iniziale incremento di massa ossea, abitualmente dell'ordine del 5-10% stabilizzano il patrimonio scheletrico. Essi ostacolano la perdita di osso indotta dai corticosteroidi.

La posologia consigliata dalle case farmaceutiche nel trattamento dell'osteoporosi è la seguente:

- etidronato: 400 mg al giorno per 2 settimane ogni 12 settimane
- alendronato: 10 mg al giorno
- clodronato: 400-800 mg al giorno per via orale.

Sebbene solo le formulazioni orali siano approvate per l'osteoporosi, in Italia il clodronato è ampiamente utilizzato per via intramuscolare: alcuni studi indicano in 300-400 mg/mese (suddivisa in 3-4 iniezioni) la posologia efficace.

Dosi di alendronato di 2,5-5 mg/die si sono dimostrate attive nel prevenire la perdita di massa ossea e potrebbero trovare applicazione in pazienti con un patrimonio scheletrico non molto compromesso e in assenza di fratture.

All'interruzione di un trattamento con alendronato la massa ossea rimane stabile per un periodo di molti mesi (12-24 mesi); questo effetto "residuo" sembra correlato alla posologia globale somministrata ed è stato attribuito alla lunga persistenza dei BPs nell'osso. Esso ha suggerito la possibilità di impiegare i BPs secondo schemi di tipo intermittente: questa modalità terapeutica richiede la convalida da studi condotti su ampie casistiche e, in ogni caso, è sconsigliabile in soggetti con massa ossea molto ridotta, in particolare se già fratturati. Infatti, non è noto se alla sospensione ci sia un "residuo" effetto anti-fratturativo.

I dati meglio documentati sull'efficacia dei BPs nella prevenzione delle fratture sono stati ottenuti con l'alendronato (5 mg/die nei primi due anni di terapia; 10 mg nei successivi). Con questo agente, 3 studi prospettici e controllati hanno documentato

una riduzione di circa il 50% delle fratture vertebrali in donne osteoporotiche, che fossero presenti (Black DM, 1996) o meno (Cummings SR, 1998) fratture vertebrali all'inizio del trattamento. Un risultato simile è stato ottenuto con l'etidronato (Watts NB, 1990), la cui efficacia, tuttavia, è risultata statisticamente significativa solo nei soggetti con rischio di frattura molto elevato. Anche le fratture del femore si riducono del 50% dopo 3 anni di terapia continuativa con alendronato. Un'analisi retrospettiva di circa 7000 pazienti trattati con etidronato documenta anche per quest'agente un'efficacia del 50% sulle fratture del polso e dell'anca (Van Staa TP, 1998). Utilizzando fin dall'inizio una posologia di alendronato di 10 mg al giorno l'incremento della densità minerale ossea è più rapido e l'effetto protettivo sulle fratture vertebrali è già evidente dopo il primo anno di terapia (Felsenberg D, 1998).

Stimolatori della neosintesi. Fluoruro. Lo ione fluoro è un potente stimolatore della neosintesi con effetto preminente sull'osso trabecolare: in Italia è disponibile come fluoruro di sodio, in una formulazione a lento rilascio e come monofluorofosfato. L'uso del fluoruro presuppone la concomitante somministrazione di sali di calcio per evitare una deficitaria mineralizzazione dell'osso neoformato e lo sviluppo di un iper-PTH secondario che potrebbe determinare riassorbimento dell'osso corticale e favorire lo sviluppo di fratture dello scheletro appendicolare (femore). Un aspetto tipico della terapia con fluoruro è che una consistente fetta di pazienti (fino al 30%) risulta scarsamente responsiva al trattamento. Il problema principale, tuttavia, è rappresentato dalla ristrettezza della finestra terapeutica dal momento che dosi eccessive possono favorire la formazione di cristalli di fluoro-apatite o indurre altre anomalie del metabolismo osseo che si traducono in una maggiore fragilità dello scheletro. Dosi appropriate di ione fluoro, comprese tra i 10 e i 15 mg al giorno, si ottengono con 100 mg di monofluorofosfato e 30-40 mg di fluoruro di sodio, quest'ultimo disponibile anche in una formulazione a lento rilascio (Pak CYC, 1995).

La collocazione del fluoruro in un programma di strategia terapeutica dell'osteoporosi è ancora incerta: l'indicazione primaria dovrebbe essere rappresentata da quelle condizioni in cui si ritiene che un deficit della neosintesi costituisca il meccanismo patogenetico preminente nel determinare la perdita di tessuto osseo, per esempio, nell'osteoporosi da cortisone. Anche i pazienti non responsivi agli anti-riassorbitivi, sia coloro che appaiono refrattari fin dall'inizio che quelli che lo divengono dopo un periodo di iniziale sensibilità, sono potenziali candidati a una terapia con fluoruro.

Altri farmaci. Sterodi anabolizzanti. Il nandrolone decanoato (50 mg im ogni 3-4 settimane) e lo stanozololo (5 mg/die per via orale) sono i più utilizzati nell'osteoporosi. Oltre a prevenire la perdita di massa ossea essi esercitano un effetto anabolizzante sui muscoli scheletrici e abitualmente migliorano la cenestesi: a trarre il maggior beneficio dall'uso degli anabolizzanti sono i più anziani che spesso hanno uno scarso trofismo dell'apparato muscolo-scheletrico. L'effetto sodio-ritentivo può favorire l'incremento della pressione arteriosa e lo sviluppo di edemi, facilmente controllabili con piccole dosi di diuretici. L'uso dello stanozololo richiede un monitoraggio della funzionalità epatica e dell'assetto lipoproteico che può assumere un profilo aterogeno. Il nandrolone, dal canto suo, causa frequentemente irsutismo e voce mascolina, effetti che abitualmente compaiono dopo 4-6 mesi di terapia. Non vi sono dati sulle fratture.

Ipriflavone. È un analogo sintetico degli isoflavoni; l'azione sul metabolismo osseo, ottenibile con una posologia di 600 mg/die, è da riferire, probabilmente, al suo effetto estrogeno-simile. Non vi sono dati sulle fratture.

Flow chart terapeutico

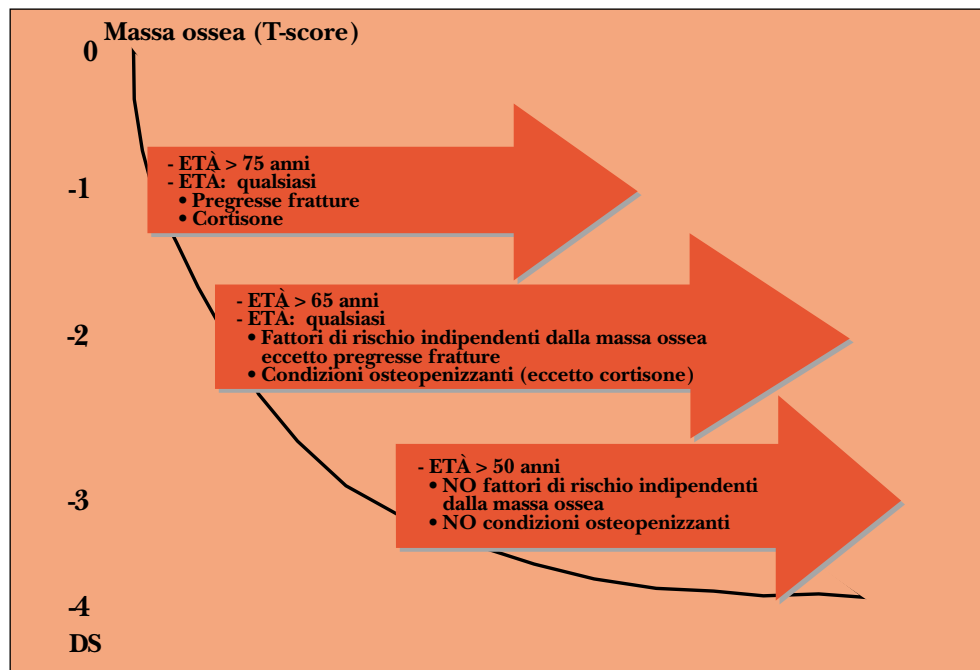
Stile di vita e alimentazione. A tutti va consigliato un adeguato stile di vita, comprendente una regolare attività fisica (camminare almeno 1 ora al giorno), un'adeguata esposizione alla luce solare (vita all'aria aperta per 1-2 ore al giorno) e un'alimentazione comprendente alimenti ricchi in calcio. Coloro che non assumono con regolarità latte e latticini, debbono ricevere un supplemento orale di calcio (500-1000 mg): è necessaria cautela e un attento monitoraggio nei pazienti con storia di nefrolitiasi calcica. Nel periodo autunno-inverno è opportuno prescrivere supplementi di vitamina D (600-800 UI o dosi equivalenti dei metaboliti attivi) a coloro che hanno una scarsa esposizione alla luce solare e a tutti gli ultra-70enni; nei soggetti istituzionalizzati la somministrazione di vitamina D va estesa all'intero anno. Va scoraggiato il fumo e l'abuso di alcol. Soprattutto nei più anziani sono utili suggerimenti per ridurre il rischio di caduta.

Quando è opportuno iniziare un trattamento farmacologico? In assenza di controindicazioni a tutte le donne che entrano in menopausa può essere proposta la **terapia ormonale sostitutiva**; ogni paziente deve ricevere informazioni dettagliate sui rischi e sui vantaggi di tali farmaci. È necessario precisare che la terapia ormonale sostitutiva andrà continuata per non meno di 5 anni, possibilmente per 10-15 anni. All'interruzione degli estrogeni ogni singolo caso va rivalutato e considerata l'opportunità di iniziare un trattamento alternativo (per esempio, un bisfosfonato) in coloro che presentano un consistente rischio di frattura. Nelle donne che temono il potenziale cancerogeno degli estrogeni, come è la regola in coloro che annoverano in famiglia casi di carcinoma mammario o nelle pazienti che hanno dovuto asportare esse stesse un nodulo neoplastico del seno, il **raloxifene**, quando disponibile, costituirà una valida alternativa.

L'inizio di una terapia non ormonale, in particolare di un Bps, deve scaturire da un'accurata valutazione del rapporto costo-beneficio di un simile trattamento. Questi farmaci sono costosi, ma soprattutto impongono trattamenti prolungati, di molti anni, che mettono a dura prova la *compliance* della paziente: se il rischio di frattura non è molto elevato è preferibile dilazionare l'inizio della terapia attorno ai 60-65 anni, al fine di evitare che la paziente interrompa il trattamento proprio nel momento in cui ci si approssima al periodo di maggiore rischio di frattura. Di regola è il responso densitometrico a guidare il medico nel decidere se iniziare un trattamento (*Figura 3*): in generale, una riduzione del *T-score* di 2-3 DS si associa a un rischio elevato di frattura, ma è opportuno trattare anche i soggetti con un patrimonio scheletrico meno compromesso se concomitano fattori di rischio per frattura indipendenti dalla massa ossea; se sopraggiunge una condizione sicuramente osteopenizzante, come un trattamento corticosteroideo cronico; infine, se hanno un'età prossima all'epoca di maggiore incidenza delle fratture, in particolare di femore. Dopo gli 80-85 anni di età va accuratamente pesata l'opportunità di iniziare un farmaco impegnativo dal momento che l'aspettativa di vita è abitualmente modesta e l'effetto antifratturativo richiede qualche tempo per rendersi manifesto. Nei più vecchi un trattamento con vitamina D e calcio può garantire un effetto protettivo soddisfacente.

L'impiego di Bps ad una posologia ridotta, per esempio 2,5-5 mg/die di alendronato, potrebbe essere una valida opzione terapeutica nelle donne più giovani che hanno un patrimonio scheletrico ancora discreto e in assenza di altri momenti di

Figura 3. Indicazione di massima su quando iniziare un trattamento non ormonale per l'osteoporosi



rischio. La possibilità di assumere l'intera dose settimanale in una somministrazione, tipo weekend terapia (per esempio, 35-70 mg in dose unica la domenica), sembra molto promettente: questa modalità terapeutica potrebbe migliorare sensibilmente la *compliance* e consentire periodi di terapia assai prolungati nel tempo. L'uso di schemi intermittenti, con lunghi periodi di interruzione tra un ciclo e il successivo, è tuttora in fase di valutazione: nel periodo di interruzione del trattamento si assiste a una stabilizzazione della massa ossea. Uno schema intermittente, pertanto, non è idoneo nei soggetti che dispongono di uno scheletro debole, in particolare se hanno già sperimentato fratture da fragilità.

Per quanto tempo trattare? Alcune problematiche rimangono ancora aperte: una volta iniziato un trattamento, per quanto tempo dovrà essere portato avanti? Per 3-4 anni come suggerisce il FIT o più a lungo? Una domanda impegnativa che presuppone la risposta ad altri quesiti: l'effetto protettivo sulle fratture raggiunge un *plateau* dopo 3-4 anni di terapia o è prevedibile un effetto ancora più consistente prolungando il trattamento? Alla sospensione della terapia l'effetto protettivo sulle fratture persiste a lungo, come accade per la massa ossea, o si esaurisce in breve tempo? E infine, l'effetto protettivo sulle fratture si esplica solo nei confronti della fragilità dello scheletro conseguente alla riduzione della massa ossea o anche su fattori di fragilità indipendenti dalla massa ossea? Per esempio, possiamo attenderci lo stesso effetto protettivo in una cinquantenne con una grave compromissione del patrimonio scheletrico e in un'ottantenne con una modesta riduzione del BMD, ma la cui età appesantisce enormemente il suo profilo di rischio?

Allo stato attuale delle conoscenze è ragionevole rivalutare ogni singolo caso al termine di un quinquennio di terapia: se il profilo di rischio è migliorato, per esempio, se si è avuto un consistente aumento della massa ossea, si può pensare di interrompere la terapia, o, in alternativa, impostare uno schema a posologia ridotta, tipo weekend terapia. In tutti i casi, è necessario un vigilante follow-up densitometrico.

Bibliografia

- Adami S, Kanis JA. Perspectives: assessment of involutional bone loss: methodological and conceptual problems. *J. Bone Miner Res* 10:511-517, 1995.
- Bettica P, Bevilacqua M, Vago T, Norbiato G. High prevalence of hypovitaminosis D among free-living postmenopausal women referred to an osteoporosis outpatient clinic in northern Italy for initial screening. *Osteoporos Int* 1999; 9:226-229.
- Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Rosenquist C, Christiansen C. Tibolone: prevention of bone loss in late postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2419-2422.
- Black D, Cummings S., Genant H., Nevitt M, Palermo L, Browner W. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Miner Res* 1992(a); 7: 633-638.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture intervention trial research group. *Lancet* 1996; 348: 1535-1541.
- Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR, for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group (SOF). Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med* 1995; 122:9-16.
- Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ. Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 1994; 308:1081-1082.
- Consensus Development Conference: Diagnosis, Prophylaxis, and Treatment of Osteoporosis. *Am J Med*; 1993; 94:646-650.
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate MD, Barret-Connor, E, Musliner, TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. Results from the fractures intervention trial. *JAMA* 1998;280:2077-2082.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS et al. for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group (SOF). Risk factors for hip fractures in white women. *N Engl J Med* 1995; 332:767-773.
- Cummings SR. Treatable and untreatable risk factors for hip fractures. *Bone* 1996; 18(3):165-167s.
- Eastell R, Reid MD, Compston J, et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *J Intern Med* 1998; 244:271-292.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomised clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282:637-645.
- Felsenberg D, Alenfeld F, Bock O, Hammermeister C, Gowan W. Placebo controlled multicenter study of oral alendronate in postmenopausal osteoporotic women. FOSIT (Fosamax International Trial) Study Group. *Maturitas* 1998; 31:35-44.
- Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical marker of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1693-1700.
- Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997; 7:390-406.
- Kanis JA, Caullin F, Russell RGG. Problems in the design of clinical trials in osteoporosis. In: *Osteoporosis: A multidisciplinary Problem*. (Eds: St J Dixon, A, Russel, RGC, Stamp, TGB, pp 205-222; Royal Society of Medicine Int Cong Symp Series, 55, London; 1983.
- Lindsay R, MacLean A, Kraszewski A, Hart DM, Clark AC, Garwood J. Bone response to termination of oestrogen treatment. *Lancet* 1978; 1:1325-1327.
- Melton, LJ, Atkinson, E.J., O'Connor, MK, O'Fallon, WM, Riggs, BL. Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 1998; 13:1915-1923.
- Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Prospective: How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 7:1005-1010.
- Meunier PJ. Evidence-based medicine and osteoporosis: a comparison of fracture risk reduction data from osteoporosis randomised trials. *Int J Clin Pract* 1999; 53:122-129.
- NOF. Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. Study Report. *Osteoporosis Int*. 1998; 8(s4).
- Pack CYC, Sakhaee K, Adams-Huet B, Piziak V, Peterson RD, Poindexter JR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123:401-408.
- Rossini M, Adami S. Farmacoeconomia e trattamento dell'osteoporosi. *Farmacoeconomia* 1999; 1:5-11.
- SIOP. Linee guida diagnostiche e terapeutiche dell'osteoporosi postmenopausale e senile. *Bollettino SIOP, supplemento*, 1999.
- Stock JL, Avioli LV, Baylink DJ, et al. Calcitonin-salmon nasal spray reduces the incidence of new vertebral fractures in postmenopausal women: three-year interim results of the PROOF study. *J Bone Miner Res* 1997; 12:S149.
- Suman VJ, et al. A nomogram for predicting life-time hip fracture risk from radius bone mineral density and age. *Bone* 14:843-846; 1993.
- The evaluation of osteoporosis: dual energy X-ray absorptiometry in clinical practice. Wagner HW, Fogelman I (eds) Martin Dunitz, London, 1996.
- Van Staa TP, Abenhaim L, Cooper C. Use of cyclical etidronate and prevention of non-vertebral fractures. *Br J Rheum* 1998; 37:87-94.
- Watts NB, Harris ST, Genant HK, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323:73-79.
- WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal women. *Technical report series 843, Geneva: WHO, 1994.*

ABSTRACT

SEZIONE A

Questa sezione riporta abstract di articoli recentemente pubblicati, selezionati dal capo-redattore e completati da un commento editoriale.

Liposomal clodronate eliminates synovial macrophages, reduces inflammation and ameliorates joint destruction in antigen-induced arthritis

Richards PJ, Williams AS, Goodfellow RM et al.
Rheumatology Research Laboratory, University of Wales,
College of Medicine, Cardiff CF4 4XN, UK
RHEUMATOLOGY, 1999; 38/9: 818-825

Objectives. To investigate the efficacy of a single i.v. dose of clodronate encapsulated within small unilamellar vesicles in suppressing joint inflammation and the histological progression of rat antigen-induced arthritis (AIA).

Methods. Rats with AIA received a single i.v. injection of 20 mg of clodronate encapsulated within small unilamellar vesicles (SUVc) or larger multilamellar vesicles (MLVc) 7 days post-arthritis induction. Free clodronate or saline were used as negative controls.

Results. SUVc was shown to be more effective than MLVc, sustaining a significant reduction in knee swelling for up to 7 days after the initial systemic administration. Knee swelling in free clodronate-treated animals was not significantly affected. The increased efficacy of SUVc in reducing inflammation and joint destruction was associated with a significant depletion of resident ED1+, ED2+ and ED3+ macrophages from the synovial membrane (SM).

Conclusions. SUVc is more efficient than MLVc in reducing the severity of inflammation and joint destruction in rat AIA, and is associated with the specific elimination of macrophage subpopulations from the SM.

COMMENTO

Il clodronato si conferma il bisfosfonato di maggior interesse per un effetto antiflogistico. La tecnologia di *delivery* del farmaco nei siti sede di flogosi rimane ancora irrisolta. La tecnica di incapsulamento del farmaco in liposomi è attraente ma verosimilmente poco selettiva. La somministrazione parentale del farmaco può tuttavia associarsi a concentrazioni biologicamente attive in molti tessuti infiammati.

Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin

Plotkin LI, Wainstein RS, Parfitt AM et al.

Division of Endocrinology/Metabolism, Univ. of Arkansas for Medical Sci., Mail Slot 587, 4301 West Markham, Little Rock, AR 72205, USA

JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, 1999; 104/10: 1363-1374

Glucocorticoid-induced osteoporosis may be due, in part, to increased apoptosis of osteocytes and osteoblasts, and bisphosphonates (BPs) are effective in the management of this condition. We have tested the hypothesis that BPs suppress apoptosis in these cell types. Etidronate, alendronate, pamidronate, olpadronate, or amino-olpadronate (IG9402, a bisphosphonate that lacks antiresorptive activity) at 109 to 106 M prevented apoptosis of murine osteocytic MLO-Y4 cells, whether it was induced by etoposide, TNF-alpha, or the synthetic glucocorticoid dexamethasone. BPs also inhibited apoptosis of primary murine osteoblastic cells isolated from calvaria. Similar antiapoptotic effects on MLO-Y4 and osteoblastic cells were seen with nanomolar concentrations of the peptide hormone calcitonin. The antiapoptotic effect of BPs and calcitonin was associated with a rapid increase in the phosphorylated fraction of extracellular signal regulated kinases (ERKs) and was blocked by specific inhibitors of ERK activation. Consistent with these in vitro results, alendronate abolished the increased prevalence of apoptosis in vertebral cancellous bone osteocytes and osteoblasts that follows prednisolone administration to mice. These results suggest that the therapeutic efficacy of BPs or calcitonin in diseases such as glucocorticoid-induced osteoporosis may be due, in part, to their ability to prevent osteocyte and osteoblast apoptosis.

COMMENTO

In questo lavoro viene riportata la prima documentazione cellulare di un effetto "anabolico" dei bisfosfonati. La dimostrazione che anche la calcitonina è in grado di prevenire l'apoptosi osteocito-osteoblastica suggerisce un effetto mediano dagli osteoclasti.

SEZIONE B

Questa sezione riporta abstract selezionati dal capo-redattore, senza commento editoriale.

Changes in cytokine mRNA levels in experimental corneal allografts after local clodronate-liposome treatment

Torres PF, Slegers TPAM, Peek R et al., Erasmus University Rotterdam, Department Immunology, PO Box 1738, 3000 DR Rotterdam, Netherlands

INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY AND VISUAL SCIENCE, 1999; 40/13: 3194-3201

Purpose. Corneal allograft rejection in rats can be prevented by subconjunctival injections of liposomes containing dichloromethylene diphosphonate (clodronate-LIP), which selectively eliminate macrophages. In this study, the effect of clodronate-LIP treatment on cytokine mRNA levels in corneal allografts was examined.

Methods. AO rats received corneal grafts of PVG rats. Rats were either not treated or injected subconjunctivally with clodronate-LIP on the day of transplantation and on postoperative days (PODs) 2, 4, 6, and 8. RNA was isolated from the graft and rim of corneas at different times after transplantation and from normal controls.

Interleukin (IL)-1beta, IL-1 receptor antagonist (IL-1RA), IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12p40, tumor necrosis factor (TNF)-alpha, TNF-beta /lymphotoxin (LT), interferon (IFN)-gamma, monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), and macrophage inflammatory protein 2 (MIP-2) mRNA levels were analyzed by semiquantitative reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR).

Results. Corneal rejection, observed in all untreated rats by POD

12, was associated with increased mRNA levels of all cytokines investigated in grafts and rims. Clodronate-LIP treatment prevented allograft rejection and strongly decreased the levels of IL-1beta, IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN-gamma, TNF-beta/LT, MCP-1, and MIP-2 mRNA in grafts and IL-1 beta, IL-2, IL-4, IL-6, and IFN-gamma mRNA in rims. Interleukin-12p40 mRNA levels were unaltered in clodronate-treated rats, except for a transient increase in grafts at POD 3. TNF-alpha mRNA levels were increased by clodronate-LIP in grafts and rims early after transplantation (PODs 3 and 7). Despite a normal appearance, long-term accepted corneal grafts (POD 100) contained mRNA for IL-10, IL-12p40, TNF-alpha, MCP-1, and MIP-2.

Conclusions. Clodronate-liposome treatment markedly altered the mRNA levels of all cytokines investigated in corneal allografts. These results may explain in part the mechanism by which clodronate-LIP treatment prevents corneal allograft rejection.

Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates

Van Beek E, Pieterman E, Cohen L et al. Dept. Endocrinology Metab. Diseases, Leiden University Medical Center, Albinusdreef 2, 2333 ZA Leiden, Netherlands

BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, 1999; 264/1: 108-111

Bisphosphonates (Bps), inhibitors of osteoclastic bone resorption, are used in the treatment of skeletal disorders. Recent evidence indicated that farnesyl pyrophosphate (FPP) synthase and/or isopentenyl pyrophosphate (IPP) isomerase is the intracellular target(s) of bisphosphonate action. To examine which enzyme is specifically affected,

we determined the effect of different Bps on incorporation of (14C)mevalonate (MVA), (14C)IPP, and (14C)dimethylallyl pyrophosphate (DMAPP) into polyisoprenyl pyrophosphates in a homogenate of bovine brain. HPLC analysis revealed that the three intermediates were incorporated into FPP and geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP). In contrast to clodronate, the nitrogen-containing Bps (NBps), alendronate, risedronate, olpadronate, and ibandronate, completely blocked FPP and GGPP formation and induced in incubations with (14C)MVA a 3- to 5-fold increase in incorporation of label into IPP and/or DMAPP. Using a method that could distinguish DMAPP from IPP on basis of their difference in stability in acid, we found that none of the NBps affected the conversion of (14C)IPP into DMAPP, catalyzed by IPP isomerase, excluding this enzyme as target of NBp action. On the basis of these and our previous findings, we conclude that none of the enzymes up- or downstream of FPP synthase are affected by NBps, and FPP synthase is, therefore, the exclusive molecular target of NBp action.

Clodronate as a cause of aminotransferase elevation

Laitinen K, Taube T Clinical Research, Pasilanraita 9, FIN-00101 Helsinki, Finland

OSTEOPOROSIS INTERNATIONAL, 1999; 10/2: 120-122

Adverse events (AEs) associated with bisphosphonates are usually gastrointestinal, but elevation of aminotransferases (alanine and aspartate aminotransferase) has also been described in many cases. The frequency of such elevation is, however, poorly investigated. The Probone study is a continuing phase II trial of

610 osteopenic women randomized for 3 years to receive placebo or clodronate at the following clodronate doses: 65 mg, 400 mg and 800 mg daily, and 400 mg for 15 days out of 90 (intermittent group). During the first study year, gastrointestinal AEs were reported by 20-26% of the patients in the five study groups, but no differences appeared between groups. The high-dose clodronate groups (400 mg and 800 mg daily) had no more hepatic side-effects than the low-dose groups, and no serious AE due to liver disease was reported. These higher doses of clodronate caused, mean alanine aminotransferase (ALT) of 5.4-5.8 U (25-24%) which differed significantly from the change in the placebo group ($p = 0.002$ and $p < 0.0001$, respectively). In those volunteers with initially normal aminotransferase values the risk ratio for an aminotransferase increase to an above-normal value (compared with the placebo group) during the study year was up to 1.8 in the clodronate 400 mg group and up to 2.5 in the clodronate 800 mg group. Among these groups an elevation above the normal limits occurred in up to 11.7% of the volunteers for aspartate aminotransferase (AST) and up to 17.7% for ALT. The respective percentages in the placebo group were 6.2% and 7.2%. All analyzed bilirubin values were normal. We conclude that oral clodronate use may elevate serum aminotransferase levels, and that these enzymes most likely come from the liver. This elevation has also been described for several other bisphosphonates. However, clinically significant liver injury is unlikely.

Paget's disease: acquired resistance to one aminobisphosphonate with retained response to another

Gutteridge DH1, Ward LC,

Stewart GO et al.

Dept. of Endocrinology and Diabetes, Sir Charles Gairdner Hospital, Hospital Avenue, Perth, WA 6009, Australia

JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, 1999; 14/SUPPL. 2:79-84

Twenty-five years after the first paper on etidronate in Paget's disease, there are few published papers that address bisphosphonate resistance as a specific clinical phenomenon. We report our data from two studies. Study 1 is a retrospective study of 20 patients with moderate to severe disease who were treated with intravenous (iv) pamidronate (221 plus-or-minus sign 18 mg (SEM); range 60-360 mg), and after biochemical remission and relapse were retreated with generally larger iv dosage (293 plus-or-minus sign 28 mg; range 180-600 mg). The nadir bone turnover values were similar: plasma alkaline phosphatase (pAP) in 20 patients was 243 plus-or-minus sign 40 IU/l (mean plus-or-minus sign SEM) after the first course, and 267 plus-or-minus sign 44 IU/l after the second (reference range (RR) 35-135 IU/l). Likewise, fasting urinary hydroxyproline excretion (Hyp(E)) in 14 of the 20 patients was 4.5 plus-or-minus sign 1.1 $\mu\text{mol/LGF}$ and 4.1 plus-or-minus sign 0.9 $\mu\text{mol/LGF}$, respectively (RR 0.40-1.92 $\mu\text{mol/LGF}$). However the minimum duration of biochemical remission was significantly shorter after the second course - 10.9 plus-or-minus sign 1.7 months (first) and 5.6 plus-or-minus sign 0.9 months (second) ($p < 0.03$; Friedman's ANOVA $n = 17$). A subgroup of 10 patients who were followed for three courses showed a significantly higher pAP nadir in the third course. Study 2 is a prospective study of

40 patients, 23 previously untreated (NILPREV) and 17 previously treated with iv pamidronate (PAMPREV) and in biochemical relapse, who were randomly allocated to either oral alendronate 40 mg daily in 3 month units, or iv pamidronate 60 mg every 3 months. Treatment was continued until pAP and fasting urinary deoxyypyridinoline/creatinine (Dpy/Cr) ratios (RR 5-27 $\mu\text{mol/mol}$) were both in the reference range, or a clear plateau in each marker developed. At baseline, there were no significant differences in either marker between the two NILPREV groups and between the two PAMPREV groups. Using log-transformed data, in NILPREV the pAP reductions were significant and similar over the first 6 months. However, although each Dpy/Cr reduction was also significant, the difference in responses favored alendronate ($p < 0.015$). In PAMPREV both markers showed no significant response to pamidronate; comparison showed a significantly greater response to alendronate (pAP $p < 0.02$; Dpy/Cr $p < 0.002$). Using two-way ANOVA, the pAP responses to alendronate in NILPREV and PAMPREV were similar and those to pamidronate were different ($p = 0.034$). The percentage of patients with both markers in the RR at 6 months or earlier were identical in NILPREV patients: alendronate 87% and pamidronate 87%. However in PAMPREV they were different: alendronate 83% and pamidronate 0% ($p = 0.003$). These data indicate: 1) patients treated with the same aminobisphosphonates for two courses show similar nadir values of bone turnover markers but a shorter remission time after the second course. In a third course the nadirs are significantly higher; and 2) in the alendronate/pamidronate comparison, NILPREV and PAMPREV patients showed similar

pAP responses to alendronate, but significantly different responses to pamidronate. Thus, patients showing acquired partial resistance to one aminobisphosphonate (usually after two or more previous courses) are still capable of remission after exposure to another compound of the same class.

Effect of first treatment with aminobisphosphonates pamidronate and ibandronate on circulating lymphocyte subpopulations

Pecherstorfer M, Jilch R, Sauty A et al. 1st Dept. of Med./Medical Oncology, Wilhelminenspital, Montleartstrasse 37, A-1171 Vienna, Austria

JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH, 2000; 15/1: 147-154

Up to 60% of patients receiving their first infusion of the bisphosphonate pamidronate experience an acute-phase reaction. In this study, we used flow cytometry to determine the effects of pamidronate treatment on circulating lymphocyte subpopulations, and we investigated whether pamidronate and ibandronate treatment affect lymphocyte subpopulations differently. Twenty patients received a pamidronate infusion, 20 patients received intravenously injected ibandronate, and 10 controls received a clodronate infusion. Pamidronate treatment was followed by a significant increase in median body temperature at the 10-hour measurement and a significant decrease in counts of circulating lymphocytes, natural killer cells, T cells, and CD4+ and CD8+T-cell subsets. Ibandronate treatment did not affect median body temperature, and it was associated at the 10-hour measurement with maximum increases in total lymphocyte count, B cells, T cells, and CD4+ and CD8+ T-cell subsets. Thus, there is a substantial difference in the hematologic response to initial treatments with pamidronate and ibandronate.

Clodronate treatment did not induce changes in body temperature or significantly affect the number of circulating T cells and NK cells. The reduction in lymphocyte subsets after initial pamidronate therapy might be mediated by the release of tumor necrosis factor alpha, whose source in the acute-phase reaction could be T cells.

AGGIORNAMENTO DELLA LETTERATURA

Numero 1 - Maggio 2000

Questo aggiornamento della letteratura elenca i lavori riguardanti i bisfosfonati pubblicati negli ultimi mesi sulle più importanti riviste scientifiche internazionali.

I lavori sono in ordine cronologico, numerati in ordine progressivo.

1. **Alendronate-associated esophageal injury: Pathologic and endoscopic features.**
Abraham SC, Cruz Correa M, Lee LA et al.
MOD PATHOL, 1999; 12/12: 1152-1157
2. **Forearm bone mineral densitometry cannot be used to monitor response to alendronate therapy in postmenopausal women.**
Bouxsein ML, Parker RA, Greenspan SL
OSTEOPOROSIS INT, 1999; 10/6: 505-509
3. **Mechanism of aminobisphosphonate action: Characterization of alendronate inhibition of the isoprenoid pathway.**
Keller RK, Fliesler SJ
BIOCHEM BIOPHYS RES COMMUN, 1999, 266/2: 560-563
4. **Oral bisphosphonates. A review of clinical use in patients with bone metastases.**
Major PP, Lipton A, Berenson J et al.
CANCER, 2000; 88/1: 6-14
5. **A one-step enzyme-linked immunosorbent assay for a novel osteoblast differentiation-promoting compound, TAK-778 in serum.**
Kurokawa T, Hoshino T, Oda T et al.
BIOL PHARM BULL, 1999; 22/12: 1266-1270
6. **Osteodystrophy in the millennium.**
Ritz E, Schomig M, Bommer J
KIDNEY INT SUPPL, 1999; 56/73: S94-S98
7. **The CCAAT displacement protein/cut homeodomain protein represses osteocalcin gene transcription and forms complexes with the retinoblastoma protein-related protein p107 and cyclin A.**
Van Gurp MF, Prata J, Luong M et al.
CANCER RES, 1999; 59/23: 5980-5988
8. **Gly369Cys mutation in mouse FGFR3 causes achondroplasia by affecting both chondrogenesis and osteogenesis.**
Chen L, Adar R, Yang X et al.
J CLIN INVEST, 1999; 104/11: 1517-1525
9. **C-type natriuretic peptide/guanylate cyclase B system in rat osteogenic ROB-C26 cells and its down-regulation by dexamethazone.**
Suda M, Komatsu Y, Tanaka K et al.
CALCIF TISSUE INT, 1999; 65/6: 472-478
10. **Effects of transforming growth factor-beta1 on the gene expression of decorin, biglycan, and alkaline phosphatase in osteoblast precursor cells and more differentiated osteoblast cells.**
Yamada T, Kamiya N, Harada D et al.
HISTOCHEM J, 1999; 31/10: 687-694
11. **Glucocorticoid activity, inactivity and the osteoblast.**
Cooper MS, Hewison M, Stewart PM
J ENDOCRINOL, 1999; 163/2: 159-164
12. **Expression of osteocalcin and its transcriptional regulators Core-binding Factor alpha 1 and MSX2 in osteoid-forming tumours.**
Hopyan S, Gokgoz N, Bell RS et al.
J ORTHOP RES, 1999; 17/5: 633-638
13. **Characterization of bone morphogenetic protein-6 signaling pathways in osteoblast differentiation.**
Ebisawa T, Tada K, Kitajima I et al.
J CELL SCI, 1999; 112/20: 3519-3527
14. **Roles of bone morphogenetic protein type I**

- receptors and Smad proteins in osteoblast and chondroblast differentiation.
Fujii M, Takeda K, Imamura T et al.
MOL BIOL CELL, 1999; 10/11: 3801-3813
15. **Estradiol formation by human osteoblasts via multiple pathways: Relation with osteoblast function.**
Janssen JMMF, Bland R, Hewison M et al.
J CELL BIOCHEM, 1999; 75/3: 528-537
16. **Inhibition of TGF-beta receptor signaling in osteoblasts leads to decreased bone remodeling and increased trabecular bone mass.**
Filvaroff E, Erlebacher A, Ye JQ et al.
DEVELOPMENT CAMBRIDGE, 1999; 126/19: 4267-4279
17. **Inhibitory effects of activin-A on osteoblast differentiation during cultures of fetal rat calvarial cells.**
Ikenoue T, Jingushi S, Urabe K et al.
J CELL BIOCHEM, 1999; 75/2: 206-214
18. **Advances in the osteoblast lineage.**
Aubin JE
BIOCHEM CELL BIOL, 1998; 76/6: 899-910
19. **Craniofacial, vestibular and bone defects in mice lacking the Distal-less-related gene Dlx5.**
Acampora D, Merlo GR, Paleari L et al.
DEVELOPMENT CAMBRIDGE, 1999; 126/17: 3795-3809
20. **Differentiation of human marrow stromal precursor cells: Bone morphogenetic protein-2 increases OSF2/CBFA1, enhances osteoblast commitment, and inhibits late adipocyte maturation.**
Gori F, Thomas T, Hicok KC et al.
J BONE MINER RES, 1999; 14/9: 1522-1535
21. **Anabolic or catabolic responses of MC3T3-E1 osteoblastic cells to parathyroid hormone depend on time and duration of treatment.**
Schiller PC, D'Ippolito G, Roos BA et al.
J BONE MINER RES, 1999; 14/9: 1504-1512
22. **Development of the osteoblast phenotype in primary human osteoblasts in culture: Comparison with rat calvarial cells in osteoblast differentiation.**
Siggekkow H, Rebenstorff K, Kurre W et al.
J CELL BIOCHEM, 1999; 75/1: 22-35
23. **Enhancement of osteogenesis in vitro and in vivo by a novel osteoblast differentiation promoting compound, TAK-778.**
Notoya K, Nagai H, Oda T et al.
J PHARMACOL EXP THER, 1999; 290/3: 1054-1064
24. **Cross-sectional assessment of age-related bone loss in men: The MINOS study.**
Szulc P, Marchand F, Duboeuf F et al.
BONE, 2000; 26/2: 123-129
25. **Cellular distribution of estrogen receptor beta in neonatal rat bone.**
Windahl SH, Norgard M, Kuiper GGJ et al.
BONE, 2000; 26/2: 117-121
26. **Normative data for iliac bone histomorphometry in growing children.**
Glorieux FH, Travers R, Taylor A et al.
BONE, 2000; 26/2: 103-109
27. **Factors affecting broadband ultrasound attenuation results of the calcaneus using a gel-coupled quantitative ultrasound scanning system.**
Cheng S, Fan B, Wang L et al.
OSTEOPOROSIS INT, 1999; 10/6: 495-504
28. **1,25-dihydroxyvitamin D3 as well as its analogue OCT lower blood calcium through inhibition of bone resorption in hypercalcemic rats with continuous parathyroid hormone-related peptide infusion.**
Endo KI, Katsumata K, Hirata M et al.
J BONE MINER RES, 2000; 15/1: 175-181
29. **Bone metabolic markers in bone metastasis of breast cancer.**
Koizumi M, Takahashi S, Ogata E
INT J CLIN ONCOL, 1999; 4/6: 331-337
30. **Acidosis and nutrition.**
Louden JD, Roberts RR, Goodship THJ
KIDNEY INT SUPPL, 1999; 56/73: S85-S88
31. **What is the optimal regimen for vitamin D?**
Cunningham J
KIDNEY INT SUPPL, 1999; 56/73: S59-S64
32. **The role of bone biopsy in clinical practice and research.**
Malluche HH, Langub MC, Monier Faugere MC
KIDNEY INT SUPPL, 1999; 56/73: S20-S25
33. **Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease. Contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function.**
Iqbal F, Michaelson J, Thaler L et al.
CHEST, 1999; 116/6: 1616-1624
34. **Growth hormone deficiency and replacement therapy and bone.**
Bouillon R, Bex M, Verhaeghe J
REV FR ENDOCRINOL CLIN NUTR METAB, 1999; 40/3-5: 227-234
35. **A case of postpregnancy osteoporosis.**

- Yamaga A, Taga M, Takahashi T et al.*
 EUR J OBSTET GYNECOL REPROD BIOL, 2000; 88/1:
 107-109
36. **Growth hormone, insulin-like growth factor I and sex hormones: Effects on protein and calcium metabolism.**
Mauras N
 ACTA PAEDIATR INT J PAEDIATR SUPPL, 1999;
 88/433: 81-83
37. **Recent advances in epithelial sodium-coupled phosphate transport.**
Tenenhouse HS
 CURR OPIN NEPHROL HYPERTENS, 1999; 8/4: 407-414
38. **Methods of establishment and criterion in animal models of experimental osteoporosis.**
Wang Q, Sun L, Gong HY et al.
 CHIN PHARMACOL BULL, 1999; 15/5: 391-395
39. **Effects of 12 months rhGH treatment on bone and collagen turnover in children with constitutional growth delay.**
Sartorio A, Conti A, Ferrero S et al.
 J PEDIATR ENDOCRINOL METAB, 1999; 12/6: 833-838
40. **Mycophenolate mofetil-based immunosuppressive therapy: Induction, maintenance, and conversion protocols in renal transplantation.**
Land W, Grinyo, Nashan et al.
 TRANSPLANT PROC, 1999; 31/8: 27S-32S
41. **A study on metabolic bone disease before and after distal gastrectomy in gastric cancer patients by dual X-ray mineral absorptometry measurements and markers of bone metabolism.**
Koufuji K, Takeda J, Aoyagi K et al.
 JPN J GASTROENTEROL SURG, 1999; 32/12: 2631-2636
42. **Recurrent, multiple, calcified soft tissue metastases from osteogenic sarcoma without pulmonary involvement.**
Wolf R, Wolf RFE, Hoekstra HJ
 SKELET RADIOL, 1999; 28/12: 710-713
43. **Effect of first treatment with aminobisphosphonates pamidronate and ibandronate on circulating lymphocyte subpopulations.**
Pecherstorfer M, Jilch R, Sauty A et al.
 J BONE MINER RES, 2000; 15/1: 147-154
44. **Calcitriol-mediated hypercalcaemia and increased interleukins in a patient with sarcoid myopathy.**
Peris P, Font J, Grau JM et al.
 CLIN RHEUMATOL, 1999; 18/6: 488-491
45. **The role of risedronate in the management of postmenopausal and corticosteroid-induced osteoporosis: An initial assessment.**
Reid DM
 TODAY S THER TRENDS, 1999; 17 /4: 359-366
46. **Efficacy of long-term treatment of severe secondary hyperparathyroidism by intravenous calcitriol.**
Nori G, Rossi G, Magarini C et al.
 MINERVA UROL NEFROL, 1999; 51/3: 171-179
47. **Bisphosphonate prodrugs: Synthesis and in vitro evaluation of novel acyloxyalkyl esters of clodronic acid.**
Niemi R, Vejsalainen J, Taipale H et al.
 J MED CHEM, 1999; 42/24: 5053-5058
48. **Changes in cytokine mRNA levels in experimental corneal allografts after local clodronate-liposome treatment.**
Torres PF, Slegers TPAM, Peek R et al.
 INVEST OPHTHALMOL VIS SCI, 1999; 40/13: 3194-3201
49. **Bisphosphonates act directly on the osteoclast to induce caspase cleavage of Mst1 kinase during apoptosis. A link between inhibition of the mevalonate pathway and regulation of an apoptosis-promoting kinase.**
Reszka AA, Halasy Nagy JM, Masarachia PJ et al.
 J BIOL CHEM, 1999; 274/49: 34967-34973
50. **Clodronate in the management of bone metastases: A clinical study of 91 patients.**
Serkies K, Jerezek Fossa B, Badzio A et al.
 NEOPLASMA, 1999; 46/5: 317-322
51. **Use of bisphosphonates in patients with bone metastases from breast cancer.**
Bloomfield D, Warr D, Whelan T et al.
 CURR ONCOL, 1999; 6/3: 144-154
52. **Treatment effects of bisphosphonates on ovariectomy-induced osteopenia in rats: Comparison between clodronate and etidronate.**
Itoh F, Shiraki M, Komatsu H et al.
 J BONE MINER METAB, 1999; 17/4: 252-258
53. **Bisphosphonates as anticancer drugs.**
Mundy GR
 EXPERT OPIN INVEST DRUGS, 1999; 8/12: 2009-2015
54. **Comparative tolerability of drug therapies for**

- hypercalcaemia of malignancy.
Zojer N, Von Keck A, Pecherstorfer M
DRUG SAF, 1999; 21/5: 389-406
55. **Liposomal clodronate eliminates synovial macrophages, reduces inflammation and ameliorates joint destruction in antigen-induced arthritis.**
Richards PJ, Williams AS, Goodfellow RM et al.
RHEUMATOL, 1999; 38/9: 818-825
56. **New bisphosphonates in the treatment of bone diseases.**
Gatti D, Adami S
DRUGS AGING, 1999; 15/4: 285-296
57. **Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates.**
Van Beek E, Pieterman E, Cohen L et al.
BIOCHEM BIOPHYS RES COMMUN, 1999; 264/1: 108-111
58. **Bisphosphonates and bone metastases.**
Lortholary A, Jadaud E, Berthaud P
BULL CANCER, 1999; 86/9: 732-738
59. **The effect of two different doses of oral clodronate on pain in patients with bone metastases.**
Arican A, Icli F, Akbulut H et al.
MED ONCOL, 1999; 16/3: 204-210
60. **Clodronate as a cause of aminotransferase elevation.**
Laitinen K, Taube T
OSTEOPOROSIS INT, 1999; 10/2: 120-122
61. **The role of Kupffer cells and regulation of neutrophil migration into the liver by macrophage inflammatory protein-2 in primary listeriosis in mice.**
Ebe Y, Hasegawa G, Takatsuka H et al.
PATHOL INT, 1999; 49/6: 519-532
62. **Osteoporosis.**
Ziegler R
KLINIKARZT, 1999; 28/5: 139-144
63. **New approaches to the therapy of sarcoidosis.**
Mitchell D
CLIN PULM MED, 1999; 6/6: 339-346
64. **Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin.**
Plotkin LI, Wainstein RS, Parfitt AM et al.
J CLIN INVEST, 1999; 104/10: 1363-1374
65. **Treatment effects of bisphosphonates on ovariectomy-induced osteopenia in rats: Comparison between clodronate and etidronate.**
Itoh F, Shiraki M, Komatsu H et al.
J BONE MINER METAB, 1999; 17/4: 252-258
66. **Effect of etidronate on urinary Calcium/Creatinin ratio in postmenopausal women: A prospective, randomized, placebo controlled study.**
Kucuk S, Gokdeniz R, Atmaca R et al.
TURK J MED SCI, 1999; 29/6: 683-687
67. **Etidronate inhibits the production of IL-6 by osteoblast-like cells.**
Olmos JM, De Vega T, Perera L et al.
METHODS FIND EXP CLIN PHARMACOL, 1999; 21/8: 519-522
68. **Comparative tolerability of drug therapies for hypercalcaemia of malignancy.**
Zojer N, Von Keck A, Pecherstorfer M
DRUG SAF, 1999; 21/5: 389-406
69. **Separate measurement of radial trabecular and cortical bone mineral density by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) in degenerative joint disease.**
Mizogami S, Ebihara Y, Fujita T
JPN J GERIATR, 1999; 36/7: 466-471
70. **VDR genotype and response to etidronate therapy in late postmenopausal women.**
Marc J, Prezelj J, Komel R et al.
OSTEOPOROSIS INT, 1999; 10/4: 303-306
71. **Alphacalcidol in prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis.**
Reginster JY, De Froidmont C, Lecart MP et al.
CALCIF TISSUE INT, 1999; 65/4: 328-331
72. **Prevention and treatment of osteoporosis.**
MEREC BULL, 1999; 10/7: 25-28
73. **Paget's disease: Acquired resistance to one aminobisphosphonate with retained response to another.**
Gutteridge DH, Ward LC, Stewart GO et al.
J BONE MINER RES, 1999; 14/SUPPL. 2: 79-84
74. **Goals of treatment for Paget's disease of bone.**
Siris ES
J BONE MINER RES, 1999; 14/SUPPL. 2: 49-52
75. **Effect of first treatment with aminobisphosphonates pamidronate and ibandronate on circulating lymphocyte subpopulations.**
Pecherstorfer M, Jilch R, Sauty A et al.
J BONE MINER RES, 2000; 15/1: 147-154

76. **Use of pamidronate disodium to reduce cholecalciferol-induced toxicosis in dogs.**
Rumbeiha WK, Fitzgerald SD, Kruger JM et al.
AM J VET RES, 2000; 61/1: 9-13
77. **N-bisphosphonates cause gastric epithelial injury independent of effect on the microcirculation.**
Wallace JL, Dickey M, McKnight W et al.
ALIMENT PHARMACOL THER, 1999; 13/12: 1675-1682
78. **Efficacy of pamidronate in breast cancer with bone metastases: A randomized, double-blind placebo-controlled multicenter study.**
Hultborn R, Gundersen S, Ryden S et al.
ANTICANCER RES, 1999; 19/4 C: 3383-3392
79. **Efficacy of intravenous pamidronate on osteoporosis assessed by mineralometry.**
Guttman G, Van Linthoudt D
SCHWEIZ RUNDSCH MED PRAX, 1999; 88/50: 2057-2060
80. **Estrogen Replacement and Alternatives for the Prevention and Treatment of Osteoporosis.**
Baker VL, Ulrich U, Taylor RN
CURR PROBL OBSTET GYNECOL FERTIL, 1999; 22/3: 77-119
81. **Synthesis of functional bisphosphonates via new palladium-catalyzed bis- hydrophosphorylation reactions.**
Allen A Jr, Manke DR, Lin W
TETRAHEDRON LETT, 2000; 41/2: 151-154
82. **Serum bone sialoprotein in patients with primary breast cancer is a prognostic marker for subsequent bone metastasis.**
Diel IJ, Solomayer EF, Seibel MJ et al.
CLIN CANC RES, 1999; 5/12: 3914-3919
83. **Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease.**
Goldstein MF, Fallon JJ Jr, Harning R
CHEST, 1999; 116/6: 1733-1749
84. **Bisphosphonates: From grandparents to grandchildren.**
Srivastava T, Alon US
CLIN PEDIATR, 1999; 38/12: 687-702
85. **Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM): New substances for hormone replacement therapy.**
Burckhardt P
SCHWEIZ MED WOCHENSCHR, 1999; 129/49: 1926-1930
86. **Treatment of patients with Paget's disease of bone.**
Roux C, Dougados M
DRUGS, 1999; 58/5: 823-830
87. **Therapy of osteoporosis: Strategies for individual treatment.**
Weber K, Hoffmann A, Leb G
WIEN MED WOCHENSCHR, 1999; 149/16-17: 489-492
88. **Efficacy of bisphosphonates in primary neonatal hyperparathyroidism.**
Loeuille GA, Cuvellier JC, Thieuleux M et al.
ANN PEDIATR, 1999; 46/9: 596-600
89. **'Fast' and 'slow-loser' patients: A useful differentiation? Consequences for our daily practice.**
Dambacher MA, Radspieler H, Neff M et al.
OSTEOLOGIE, 1999; 8/3: 152-159
90. **Bone volume, trabecular microarchitecture, degree of mineralization, and fracture risk in osteoporosis.**
Kruse HP
OSTEOLOGIE, 1999; 8/3: 135-138
91. **Osteoporosis in the elderly.**
Fernandes CE, Machado RB, Roucourt S et al.
REV BRAS MED, 1999; 56/10: 985-994
92. **Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin.**
Plotkin LI, Wainstein RS, Parfitt AM et al.
J CLIN INVEST, 1999; 104/10: 1363-1374
93. **A frequent bone disorder in older people: Paget's disease of bone (osteitis neofomans).**
Auckenthaler Mendoula A, Ammann P, Rizzoli R.
MED HYG, 1999; 57/2277: 2233-2238
94. **Treatment effects of bisphosphonates on ovariectomy-induced osteopenia in rats: Comparison between clodronate and etidronate.**
Itoh F, Shiraki M, Komatsu H et al.
J BONE MINER METAB, 1999; 17/4: 252-258
95. **New approaches to the therapy of sarcoidosis.**
Mitchell D
CLIN PULM MED, 1999; 6/6: 339-346
96. **Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin.**
Plotkin LI, Wainstein RS, Parfitt AM et al.
J CLIN INVEST, 1999; 104/10: 1363-1374
97. **Effect of etidronate on urinary Calcium/Creatinin ratio in postmenopausal women: A prospective, randomized, placebo controlled study.**
Kucuk S, Gokdeniz R, Atmaca R et al.
TURK J MED SCI, 1999; 29/6: 683-687

INDICE PER AUTORE

Questo indice elenca in ordine alfabetico gli Autori dei lavori citati nella sezione aggiornamento della letteratura.

Il numero a lato rimanda al lavoro di riferimento.

AUTORI

A	Abraham SC	1	Cruz Correa M	1	Gundersen S	78
	Acampora D	19	Cunningham J	31	Gutteridge DH	73
	Adami S	56	Cuvellier JC	88		
	Adar R	8	D		H	
	Akbulut H	59	D'Ippolito G	21	Halasy-Nagy JM	49
	Allen A Jr	81	Dambacher MA	89	Harada D	10
	Alon US	84	De Froidmont C	71	Harning R	83
	Ammann P	93	De Vega T	67	Hasegawa G	61
	Aoyagi K	41	Dicay M	77	Hewison M	11-15
	Arican A	59	Diel IJ	82	Hicok KC	20
	Atmaca R	66-97	Dougados M	86	Hirata M	28
	Aubin JE	18	Duboeuf F	24	Hoekstra HJ	42
	Auckenthaler Mendoula A	93	E		Hoffmann A	87
B			Ebe Y	61	Hopyan S	12
Badzio A	50		Ebihara Y	69	Hoshino T	5
Baker VL	80		Ebisawa T	13	Hultborn R	78
Bell RS	12		Endo KI	28		
Berenson J	4		Erlebacher A	16	I	
Berthaud P	58		F		Icli F	59
Bex M	34		Fallon JJ Jr	83	Ikenoue T	17
Bland R	15		Fan B	27	Imamura T	14
Bloomfield D	51		Fernandes CE	91	Iqbai F	33
Bommer J	6		Ferrero S	39	Itoh F	52-65-94
Bouillon R	34		Filvaroff E	16	J	
Bouxsein ML	2		Fitzgerald SD	76	Jadaud E	58
Burckhardt P	85		Fliesler SJ	3	Janssen JMMF	15
			Font J	44	Jerezcek Fossa B	50
C			Font J	44	Jilch R	43-75
Chen L	8		Fujii M	14	Jingushi S	17
Cheng S	27		Fujita T	69		
Cohen L	57		G		K	
Conti A	39		Gatti D	56	Kamiya N	10
Cooper MS	11		Glorieux FH	26	Katsumata K	28
			Gokdeniz R	66-97	Keller RK	3
			Gokgoz N	12	Kitajima I	13
			Goldstein MF	83	Koizumi M	29
			Gong HY	38	Komatsu H	52-65-94
			Goodfellow RM	55	Komatsu Y	9
			Goodship THJ	30	Komel R	70
			Gori F	20	Koufuji K	41
			Grau JM	44	Kruger JM	76
			Greenspan SL	2	Kruse HP	90
			Grinyo	40	Kucuk S	66-97
					Kuiper GGJ	25
					Kurokawa T	5

INDICE PER AUTORE

	Kurre W	22	R	Radspieler H	89	V	Van Beek E	57
				Rebenstorff K	22		Van Gurp MF	7
L	Laitinen K	60		Reginster JY	71		Van Linthoudt D	79
	Land W	40		Reid DM	45		Vepsalainen J	47
	Langub MC	32		Reszka AA	49		Verhaeghe J	34
	Leb G	87		Richards PJ	55		Von Keck A	54-68
	Lecart MP	71		Ritz E	6			
	Lee LA	1		Rizzoli R	93	W	Wainstein RS	64-92-96
	Lin W	81		Roberts RR	30		Wallace JL	77
	Lipton A	4		Roos BA	21		Wang L	27
	Loeuille GA	88		Rossi G	46		Wang Q	38
	Lortholary A	58		Roucourt S	91		Ward LC	73
	Louden JD	30		Roux C	86		Warr D	51
	Luong M	7		Rumbeiha WK	76		Weber K	87
				Ryden S	78		Whelan T	51
							Williams AS	55
M	Machado RB	91	S	Sartorio A	39		Windahl SH	25
	Magarini C	46		Sauty A	43-75		Wolf R	42
	Major PP	4		Schiller PC	21		Wolf RFE	42
	Malluche HH	32		Schomig M	6			
	Manke DR	81		Seibel MJ	82	Y	Yamada T	10
	Marc J	70		Serkies K	50		Yamaga A	35
	Marchand F	24		Shiraki M	52-65-94		Yang X	8
	Masarachia PJ	49		Siggelkow H	22		Ye J Q	16
	Mauras N	36		Siris ES	74			
	McKnight W	77		Slegers TPAM	48	Z	Ziegler R	62
	Merlo GR	19		Solomayer EF	82		Zojer N	54-68
	Michaelson J	33		Srivastava T	84			
	Mitchell D	63-95		Stewart GO	73			
	Mizogami S	69		Stewart PM	11			
	Monier Faugere MC	32		Suda M	9			
	Mundy GR	53		Sun L	38			
				Szulc P	24			
N	Nagai H	23	T	Tada K	13			
	Nashan	40		Taga M	35			
	Neff M	89		Taipale H	47			
	Niemi R	47		Takahashi S	29			
	Norgard M	25		Takahashi T	35			
	Nori G	46		Takatsuka H	61			
	Notoya K	23		Takeda J	41			
				Takeda K	14			
O	Oda T	5-23		Tanaka K	9			
	Ogata E	29		Taube T	60			
	Olmos JM	67		Taylor A	26			
				Taylor RN	80			
P	Paleari L	19		Tenenhouse HS	37			
	Parfitt AM	64-92-96		Thaler L	33			
	Parker RA	2		Thieuleux M	88			
	Pecherstorfer M	43-54-68-75		Thomas T	20			
	Peek R	48		Torres PF	48			
	Perera L	67		Travers R	26			
	Peris P	44						
	Pieterman E	57						
	Plotkin LI	64-92-96						
	Pratap J	7	U	Ulrich U	80			
	Prezelj J	70		Urabe K	17			

CALENDARIO CONGRESSI

6 - 10 maggio 2000 Tampere (Finlandia)

27° European Symposium on Calcified Tissues

Segreteria: CongCreator CC Ltd P.O. Box 762, Helsinki 00101 FIN

Tel.: +358 (0) 94542 1946 - e-mail: ects2000@congreator.com

1 - 3 giugno 2000 Novara

XVII Corso Nazionale di Aggiornamento

Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitazione

Segreteria: Agenzia Cian

Fax: 011 - 6612333

7 - 9 giugno 2000 Torino

X Corso Nazionale di Aggiornamento Teorico-Pratico sulle Malattie Metaboliche dell'Osso

Segreteria: Symposium. Via Gozzano 14, 10073 Ciriè (TO)

Tel.: 011 - 9211467; Fax: 011 - 9224992

21 - 24 giugno 2000 Nizza (Francia)

EULAR 1st Annual Congress of Rheumatology

Segreteria: Fargo International. Via Maroncelli 44/46, 50137 Firenze

22 - 24 giugno 2000 Catania

Congresso Annuale Ortopedici Traumatologi Ospedalieri d'Italia (OTODI)

Segreteria organizzativa: Keyword Europa, Milano

Tel.: 02 - 29519408; Fax: 02 - 29520995

28 - 30 giugno 2000 Pisa

GEP Giornate Endocrinologiche Pisane

Segreteria: Agenzia Tre Emme. Via Risorgimento 4, 56124 Pisa

Fax 050 - 598112

14 - 16 settembre 2000 Pavia

4° Congresso Nazionale del Collegio dei Reumatologi Ospedalieri (CRO)

Segreteria: Nadirex Srl Congressi e Meetings. Via G. Matteotti 16, 20090 Assago (MI)

Tel.: 02 - 45712484; Fax: 02 - 45712461

4 - 8 ottobre 2000 Napoli

SIMFER Società Italiana di Medicina Fisica e Riabilitazione. XXVIII Congresso Nazionale.

La Riabilitazione nel 3° millennio

Segreteria organizzativa: GP Srl Pubbliche Relazioni. Via San Pasquale e Chiara 55, 80121 Napoli

Tel.: 081 - 401201/411450; Fax: 081 - 404036