

BISFOSFONATI

GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

IN QUESTO NUMERO

Revisione della letteratura e risultati di uno studio pilota del GIBIS

Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib

Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines

Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-density lipoprotein cholesterol

Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. Fracture Intervention Trial Research Group

VOL. 1 N° 2
SETTEMBRE 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 Clinizzato
Università di Verona
37067 Valeggio sul Mincio (VR)

Prof. Daniele Costi
Ricercatore - Dipartimento di
Medicina Interna e Scienze
Biomediche
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
Professore ordinario
di Clinica Medica.
Dipartimento di Medicina Interna
e Scienze Biomediche
Università di Parma
Via Gramsci, 14
43100 Parma

SEGRETARIO

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
Professore ordinario
di Clinica Medica
Dipartimento di Medicina Interna
e Scienza Biomedica
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 trasmesso 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:	
REVISIONE DELLA LETTERATURA E RISULTATI DI UNO STUDIO PILOTA DEL GIBIS	
Vania Braga, Silvano Adami	3
ABSTRACT	
Sezione A	17
Sezione B	21
AGGIORNAMENTO DELLA LETTERATURA	27
INDICE PER AUTORE	30
CALENDARIO CONGRESSI	32

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

**Vania Braga,
Silvano Adami**
Centro Ospedaliero
Clinicizzato,
Università di Verona,
Valeggio Sul Mincio
(VR)

REVISIONE DELLA LETTERATURA E RISULTATI DI UNO STUDIO PILOTA DEL GIBIS

Ricerca del gene dell'osteoporosi

I fattori genetici giocano un ruolo importante nella patogenesi dell'osteoporosi. Studi condotti su gemelli e su intere famiglie hanno dimostrato che tra il 75% e l'85% della varianza della densità ossea (BMD) è sotto il controllo genetico (Arden et al, 1996).

Recentemente sono stati fatti notevoli sforzi per scoprire il gene o i geni dell'osteoporosi. Questa ricerca a causa della patogenesi multifattoriale dell'osteoporosi ha condotto a molti risultati confusi e in conflitto tra di loro.

Il lavoro pionieristico di Morrison (Morrison et al, 1994) con il gene del recettore della vitamina D (VDR) ha rappresentato un ragionevole approccio per trovare il gene candidato per l'osteoporosi per la relazione esistente tra vitamina D e metabolismo scheletrico. In seguito diversi altri studi hanno confermato l'associazione tra VDR e massa ossea. Tuttavia, la complessa biologia dello scheletro e la perdita di massa ossea legata all'età rendono molto improbabile che solo un gene sia coinvolto nella malattia. Un altro gene largamente studiato è quello del collagene di tipo I (COL1A1) per il ruolo fondamentale nella regolazione della sintesi delle proteine della matrice ossea (Grant et al, 1996).

Successivamente sono stati studiati i polimorfismi di altri geni candidati come il gene per il recettore della calcitonina (CTR) (Taboulet et al, 1996) e per il recettore alfa degli estrogeni (ERa) (Kobayashi et al, 1996), l'interleuchina 6 (IL-6) (Murray et al, 1997), il transforming factor-beta 1 (TGF-b1) (Langdahl et al, 1997, Yamada et al, 1998), il gene per l'apolipoproteina E (APOE) (Shiraki et al, 1997) e il gene dell'osteocalcina (OC) (Dohi et al, 1998). Tutti questi geni sono stati associati con la massa ossea e/o la presenza di fratture osteoporotiche in alcune popolazioni, ma non in altre: al momento vi è ancora una quasi incompleta conoscenza del significato e del meccanismo d'azione di questi polimorfismi.

In base agli studi analizzati i markers genetici spiegano solo in piccola parte la varianza dei valori di BMD, e i dati concernenti i geni individuali appaiono controversi. Sono almeno due le ragioni dell'apparente discordanza nei risultati degli studi genetici sulla massa ossea.

La prima ragione è che molti fattori influenzano il picco di massa ossea raggiunto in età adulta. Infatti oltre a una componente genetica estremamente variabile, vi è una componente altrettanto variabile che deriva dagli eventi della vita e che comprende le malattie, l'assunzione di farmaci, lo stato pre e postmenopausale, la

Tabella 1. Differenze di densità ossea (%) tra i genotipi del VDR

Campione studiato	Siti scheletrici BMD (g/cm²)	BB	bb	Δ%
Popolazione australiana (Morrison et al, 1994 Nature) N° 311 pre-postm	Colonna	0,99	1,11	10,8
	Femore	0,82	0,88	6,8
Popolazione USA, Studio Framingham (Kiel et al, 1997 JBMR) N° 328 età > 68 anni	Colonna	1,14	1,20	5,0
	Femore	0,76	0,79	3,7
Popolazione olandese, Studio Rotterdam (Uitterlinden et al, 1998 N Engl) N° 1778 età > 65 anni	Colonna	1,03	0,97	5,8
	Femore	0,82	0,79	3,6
Popolazione francese, Studio OFELY (Garnero et al, 1998 JBMR) N° 220 prem età 31-57 anni	Colonna	1,00	1,00	0,0
	Femore	0,92	0,83	1,2
Popolazione USA, Studio SOF (Ensrud et al, 1999 JBMR) N° 531 età > 65 anni	Colonna	0,88	0,86	2,3
	Femore	0,66	0,65	1,5
Popolazione italiana, Studio GIBIS 1999 N° 295 pre-postm età 47-67 anni	Colonna	0,82	0,82	0,0
	Femore	0,64	0,64	0,0

dieta, l'esercizio fisico, l'alcol e il fumo. Occorre ricordare che anche la perdita di massa ossea legata all'età e la velocità di perdita che varia in maniera individuale (Garn, 1970) rappresentano altri fattori in grado di influenzare i valori di BMD.

La seconda ragione che può chiarire la controversia dei dati genetici è legata alla natura e alle frequenze dei polimorfismi genetici tra le varie popolazioni. Una o più varianti alleliche mostrano una prevalenza relativamente elevata in alcuni gruppi etnici, mentre sono meno frequenti in altri. Non è sorprendente pertanto che i vari polimorfismi abbiano frequenze alleliche diverse quando analizzati in popolazioni differenti. Tuttavia è possibile che le associazioni tra le varianti alleliche di questi geni a volte vengano riscontrate e a volte no, e talvolta siano osservate in opposte direzioni. Non è da escludere che i fattori ambientali abbiano un forte impatto sul potenziale genetico relativo al picco di massa ossea. Alla luce di tutte queste osservazioni risulta necessario che gli studi sui polimorfismi vengano condotti su campioni sufficientemente adeguati come numero, in modo da poter essere controllati per più fattori confondenti.

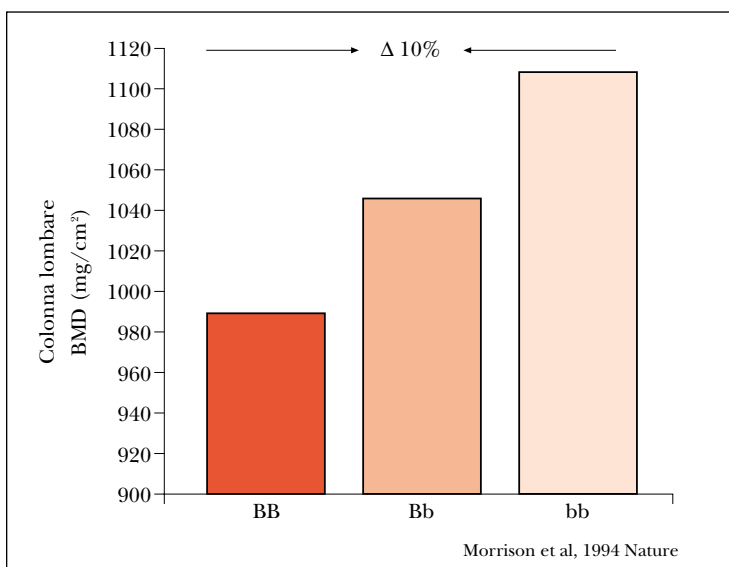
Utilizzo clinico dei markers genetici

L'identificazione dei geni che mediano gli effetti della componente genetica della massa ossea possono offrirci una migliore conoscenza della patogenesi dell'osteoporosi. Ma è possibile prevederne l'utilità pratica nell'identificare i soggetti a rischio per questa malattia?

Relazione tra Vdr e Bmd

Sono stati descritti tre polimorfismi del gene VDR associati con la densità ossea in alcune popolazioni ma non in altre (Cooper et al, 1996). Morrison (Morrison et al, 1994) ha riportato che le variazioni alleliche del gene VDR spiegano per il 70% gli effetti genetici sulla densità ossea nei gemelli e ha dimostrato un'analogia associazione in un gruppo di 311 donne australiane normali. I valori di densità più elevati sono risultati a carico dell'allele b, mentre il meno frequente allele B è risultato associato con valori di BMD inferiori. L'entità della differenza tra i gruppi bb e BB a livello della colonna è di circa il 10% (Tabella 1, Figura 1). Questi dati non sono stati confermati né da un altro studio americano sui gemelli (Hustmyer et al, 1994) e nemmeno da ulteriori studi di Morrison (Morrison et al, 1996). Solo la metà degli studi finora pubblicati (50 fra abstract e lavori "in estenso") ha evidenziato una significativa associazione tra VDR e massa ossea, sebbene le differenze in termini di densità ossea per le varianti alleliche del VDR appaiano modeste. Una metanalisi (Cooper et al, 1996) sui dati di 16 di questi studi ha rivelato una debole associazione tra gli alleli del VDR e i valori di densità ossea a livello dei vari siti scheletrici, ma l'ammontare delle differenze percentuali tra i genotipi estremi sono mediamente dell'ordine del 2% soltanto (Tabella 1, Figura 2). Inoltre alcuni autori hanno riscontrato associazioni opposte: valori di massa ossea più ridotti nei soggetti con genotipo bb e modestamente elevati nei soggetti BB (Uitterlinden et al, 1996, Salamone et al, 1996, Houston et al, 1996). È ragionevole pensare che queste diversità nei risultati dei vari studi dipendano dalle differenze riguardanti le

Figura 1.



dimensioni del campione, l'età dei soggetti studiati, l'origine etnica e i fattori ambientali (van Leekwen et al, 1996, Econs et al, 1996). È ormai acquisito che l'introito di calcio e vitamina D possono modificare gli effetti degli alleli del VDR sul metabolismo del calcio (Krall et al, 1995, Ferrari et al, 1995) (Figura 3). Vi sono anche indicazioni per supporre che la relazione tra il genotipo VDR e la massa ossea venga mascherata nelle popolazioni con elevato introito di calcio (Ralston et al, 1997).

L'effetto maggiore delle varianti genotipiche del VDR sembra riguardare principalmente l'acquisizione della massa ossea al termine dello sviluppo (Yamagata et al, 1994, Kelly et al, 1995, Eisman et al, 1995, Sainz et 1997). Questo significa che un effetto del VDR potrebbe annullarsi con l'avanzare dell'età (Slemenda et al, 1991), tuttavia da alcune osservazioni sulla popolazione anziana (Krall et al, 1995, Ferrari et al, 1995), e in particolare da studi sui gemelli, giunge l'indicazione per un'influenza sulla perdita ossea nell'età avanzata e per la persistenza degli effetti genetici (Flicker et al, 1995). Il rischio di frattura dopo i 65 anni potrebbe riflettere dunque l'interazione tra il patrimonio genetico e quello ambientale.

Relazione tra VDR e rischio di frattura

La relazione tra VDR e rischio di frattura appare incerta (Berg et al, 1996). Diversi studi retrospettivi non hanno evidenziato un'associazione significativa tra polimorfismi del VDR e fratture vertebrali (Riggs et al, 1995, Houston et al, 1996, Melhus et al, 1994, Vandevyver et al, 1997). È noto peraltro che gli studi retrospettivi presentano alcune limitazioni legate alle ridotte dimensioni del campione studiato e alla selezione dei casi-controllo.

Conclusioni più ottimistiche provengono da due studi longitudinali, il Dubbo study (White et al, 1994) condotto sulle donne australiane anziane osteoporotiche, e da un altro più recente, il Nurses study (Feskanich et al, 1998): entrambi riportano che il VDR sarebbe in grado di predire il rischio di frattura a livello del femore, ma non del polso, anche se con risultati opposti sull'individuazione del genotipo più a rischio.

Recentemente, nell'ambito dello studio SOF (Study of Osteoporotic Fractures,

Figura 2.

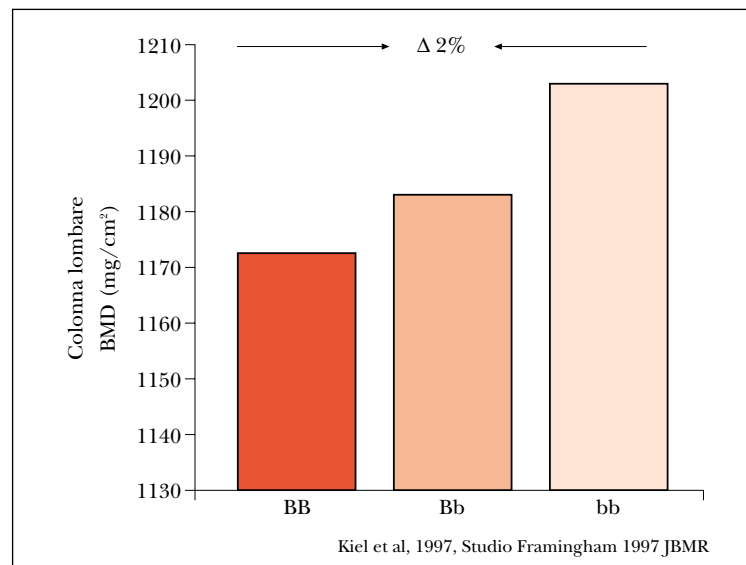
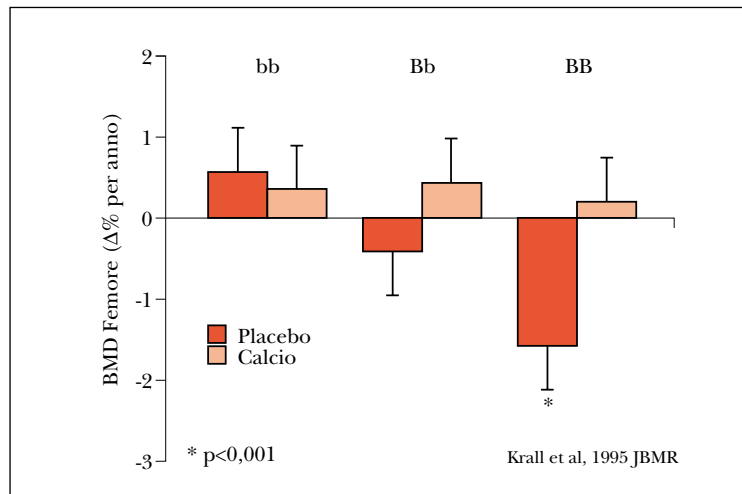


Figura 3.



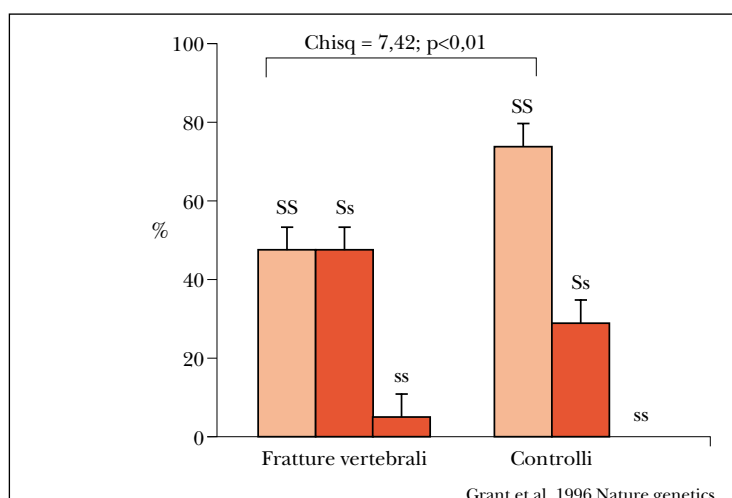
Cummings et al, 1990), cui hanno partecipato 9704 donne americane di razza caucasica e di età superiore ai 65 anni, è stata condotta un'analisi caso-controllo allo scopo di valutare l'esistenza di un'associazione tra polimorfismi del VDR e rischio di fratture del femore, vertebrali e di altro tipo (Ensrud et al, 1999). Le conclusioni, che peraltro vanno applicate soltanto a questa popolazione e non ad altre, appaiono del tutto negative. Gli autori hanno riscontrato che i genotipi del VDR hanno una debole associazione con la massa ossea nelle donne più anziane con o senza fratture, e non sembrano predire il rischio di frattura. I risultati non verrebbero inoltre modificati includendo nell'analisi i fattori confondenti genetici e ambientali, quali l'età, l'etnia, il BMD, il peso, l'apporto di calcio, i supplementi di vitamina D e l'assunzione di estrogeni.

Commento. La determinazione del VDR difficilmente si propone come test utilizzabile dal punto di vista della pratica clinica. L'associazione tra VDR e massa ossea risulta nel complesso relativamente modesta e alquanto incerta è quella tra VDR e rischio di frattura.

Relazione tra COL1A1 e BMD

Il collagene di tipo I è il principale costituente dell'osso, pertanto è ragionevole pensare che i relativi geni rappresentino ulteriori candidati nella regolazione genetica della massa ossea. È ormai acquisito che nell'osteogenesi imperfetta vi è una mutazione nella proteina codificante le regioni dei geni per il collagene di tipo I che può portare a un quadro di grave demineralizzazione ossea. Nei soggetti osteoporotici le catene collageniche sono normali, tuttavia è stato identificato un polimorfismo nel sito regolatore del gene COL1A1 che sembra essere più frequente rispetto ai controlli normali (Grant et al, 1996). Questo polimorfismo che si trova nel sito di legame per la trascrizione del fattore SP1 nel primo introne del COL1A1, risulta associarsi non solo con la massa ossea ma anche con le fratture osteoporotiche in diverse popolazioni caucasiche (Garnero et al, 1998, Grant et al, 1996, Uitterlinden et al, 1998). Questo fa sì che il COL1A1 acquisti particolare interesse, dal momento che l'associazione con le fratture è più forte di quella tra genotipo e massa ossea. È da sottolineare anche che questo polimorfismo è pressoché assente nelle popolazioni dell'Asia e dell'Africa, dove peraltro più bassa è

Figura 4.



l'incidenza di fratture osteoporotiche (Beavan et al, 1998).

Uno dei primi studi sul COLIA1 è quello di Grant del 1996, in cui vengono presi in considerazione due diversi gruppi etnici della Gran Bretagna. I dati dimostrano che l'effetto genetico del COLIA1 è fortemente associato con i valori di massa ossea ridotti e la relazione appare più stretta a livello della colonna. In particolare l'allele s appare più frequente nei soggetti con osteoporosi grave associata alle fratture vertebrali (Figura 4).

Lo studio sulla popolazione francese (Garnero et al, 1998) ha riscontrato l'associazione tra COLIA1 e BMD soltanto a livello della colonna e del total body. Non vi sono invece differenze tra i genotipi a livello del polso e del femore. Le ragioni di questa diversità a seconda del sito scheletrico considerato rimangono sconosciute, anche se è acquisito che il contributo genetico-ambientale alla massa ossea è sito-specifico. Lo dimostrano gli studi condotti sui modelli dei gemelli e di madre-figlia dove l'effetto genetico sul BMD del femore è più modesto rispetto a quello sulla colonna (Pocock et al, 1987, Seeman et al, 1989). Non sono ancora noti i meccanismi cellulari e molecolari che spiegano l'associazione tra COLIA1 e massa ossea. Si potrebbe supporre l'esistenza di una differenza significativa nel turnover del collagene. Il lavoro di Garnero ha esplorato questa ipotesi anche mediante la valutazione dei markers biochimici attualmente disponibili. Dai risultati emerge che il COLIA1 si associa con il procollagene (PICP) ma non con gli altri indicatori di turnover osseo. In particolare i valori più bassi di procollagene si osservano negli individui ss. Questa associazione il cui significato fisiologico rimane da chiarire, va interpretata con cautela, anche perché il numero di soggetti ss che mostra una riduzione del procollagene è piuttosto ridotto (9/215, 4%). In precedenti studi (Kelly et al, 1991, Tokita et al, 1994) è stata descritta l'esistenza di un'influenza genetica sui livelli serici dell'osteocalcina e del procollagene nelle donne sane in premenopausa. Questo suggerisce che durante lo sviluppo gli effetti genetici sul turnover dell'osso potrebbero essere significativi per l'acquisizione del picco di massa ossea.

Successivamente nell'ambito dello Studio Rotterdam, condotto su un campione di vaste dimensioni della popolazione olandese, è stato dimostrato un evidente effetto del carico allelico di s sia sulla densità ossea che sul rischio di frattura (Uitterlinden

et al, 1998). Appare significativa la relazione tra COLIA1 e BMD della colonna e del femore: i valori di densità risultano più elevati per il genotipo SS, intermedi per il genotipo Ss e più bassi per il genotipo ss. I soggetti Ss ed ss presentano un rischio di frattura circa 2 volte superiore a quello dei soggetti SS.

Alle stesse conclusioni pervengono gli autori di un recente studio caso-controllo sulla popolazione britannica (Keen et al, 1999), dove l'aumentato rischio di frattura associato con l'allele s risulta indipendente dai valori di BMD. Pertanto è suggestivo pensare che il COLIA1 possa predisporre alle fratture influenzando altri determinanti del rischio fratturativo come la qualità dell'osso o la geometria dello scheletro. Non è da escludere che i soggetti più a rischio con genotipo ss abbiano un'alterata produzione di collagene con conseguente riduzione del picco di massa ossea e probabilmente dello spessore delle trabecole. L'ipotesi che il genotipo ss si associ a un'alterata produzione del collagene risulta peraltro in accordo con precedenti dati istomorfometrici secondo i quali i soggetti con fratture vertebrali hanno una ridotta capacità di formazione ossea (Eriksen et al, 1990).

In linea con quanto riscontrato nelle popolazioni della Gran Bretagna e dell'Olanda sono i dati di uno studio danese dove (Langdahl et al, 1998) per la prima volta viene identificato un marker genetico di massa ossea anche nei maschi. Questo accresce la possibilità che il COLIA1 abbia un valore clinico nell'identificare i sottogruppi dei soggetti ad elevato rischio di osteoporosi in entrambi i sessi. Va detto comunque che il COLIA1 rappresenta solo uno dei tanti geni che predispongono all'osteoporosi. Infatti, secondo i dati di questo lavoro, anche se il raro genotipo ss cosiddetto sfavorevole, conferisce un elevato rischio relativo per le fratture osteoporotiche (RR=10), quasi il 52% dei pazienti fratturati risultano omozigoti per l'allele S cosiddetto favorevole. Questo suggerisce che possano essere coinvolti anche altri geni. In realtà le analisi di segregazione (Gueguen et al, 1995) e gli studi sulle famiglie hanno evidenziato che la massa ossea è verosimilmente sotto il controllo genetico di più geni con modesto effetto piuttosto che di un solo gene con largo effetto (Soroko et al, 1994, Sowers et al, 1992).

Le informazioni sul valore predittivo del COLIA1 in altre popolazioni sono limitate. Negativi sono gli studi condotti in Svezia e Corea (Lideen et al, 1998, Han et al, 1999). Nel primo lavoro non emergono differenze significative di massa ossea genotipo specifiche, nel secondo il genotipo COLIA1 era assente nella popolazione.

Commento. Nella maggioranza degli studi analizzati è risultata un'associazione tra COLIA1 e densità ossea e COLIA1 e fratture. Tuttavia i dati vanno presi con cautela per due ragioni: le differenze tra i genotipi estremi sono modeste (4-5%) (Tabella 2) ed estremamente ridotta è la percentuale di soggetti ss (Tabella 7).

Relazione tra CTR e BMD

Un altro gene più recentemente studiato nell'osteoporosi è quello del recettore della calcitonina (CTR). La calcitonina è un ormone implicato nel riassorbimento dell'osso e agisce attraverso specifici recettori presenti in largo numero sugli osteoclasti (Chambers et al, 1982, Nicholson et al, 1986). Nel 1996 Taboulet ha isolato un polimorfismo del gene del CTR e ha osservato che nella popolazione francese le varianti alleliche più rappresentate sono CT e TT (Tabella 3). La distribuzione genotipica del CTR risulta completamente differente nella popolazione giapponese (Nakamura et al, 1997), dove è più frequente il genotipo omozigote CC (70%) (Tabella 3). Questo rafforza l'importanza dell'origine etnica come variabile da prendere in considerazione per spiegare frequenze diverse per

Tabella 2. Differenze di densità ossea ($\Delta\%$) tra i genotipi del COL1A1

Campione studiato	Siti scheletrici BMD BMD (g/cm ²)	SS	ss	$\Delta\%$
Popolazione olandese, Studio Rotterdam (Uitterlinden et al, 1998 N Engl) N° 1778 età > 65 anni	Colonna	1,03	0,97	5,8
	Femore	0,82	0,79	3,6
Popolazione francese, Studio OFELY (Garnero et al, 1998 JBMR) N° 220 prem età 31-57 anni	Colonna	1,01	0,98	4,0
	Femore	0,83	0,80	0,3
Popolazione britannica (Keen et al, 1999 Ar Rheum) N° 185 età 45-64 anni	Colonna	0,96	0,92	4,0
	Femore	0,75	0,75	0,3
Popolazione italiana Studio GIBIS 1999 N° 295 pre-postm età 47-67 anni	Colonna	0,82	0,83	1,0
	Femore	0,65	0,61	6,1

uno stesso gene.

Successivamente Taboulet ha esaminato se ci fosse una relazione tra CTR e massa ossea in 215 donne in menopausa, suddivise in due gruppi con o senza fratture osteoporotiche (polso e vertebre) (Taboulet et al, 1998). I valori di BMD a livello della colonna e del femore risultavano significativamente più alti negli individui eterozigoti CT. Questi soggetti inoltre apparivano più protetti verso l'osteoporosi rispetto agli omozigoti (TT e CC) non solo per la presenza di valori di densità superiori, ma anche per la presenza di un rischio di frattura più basso. Secondo i dati di questo studio il CTR potrebbe rivelarsi di un qualche utilizzo per valutare il rischio di frattura, tuttavia i risultati devono essere confermati su un campione molto più numeroso poiché il genotipo CC è risultato piuttosto raro (6.5%) (Tabella 3). È interessante sottolineare come la frequenza degli eterozigoti in Giappone è molto più bassa (20%) che nel gruppo studiato da Taboulet (41%) e questo potrebbe spiegare un aumentato rischio di fratture vertebrali nella popolazione giapponese (Ross et al, 1995).

Negativi invece sono i risultati di un altro studio di dimensioni ridotte che è stato condotto su un gruppo di donne italiane in menopausa e senza fratture osteoporotiche (Masi et al, 1998). All'interno di questa popolazione non sono state osservate significative differenze dei valori di BMD in relazione ai tre genotipi del CTR.

Commento. Non si possono trarre conclusioni su questo genotipo. I dati disponibili sono troppo scarsi e gli studi sono stati condotti su campioni relativamente ridotti. Pertanto sono necessarie ulteriori conferme provenienti da altri gruppi di ricerca.

Tabella 3. Frequenze Genotipiche (%) del CTR

Campione studiato	CC	CT	TT
Popolazione Giapponese (Nakamura et al, 1997 Hum Genet) N° 117	70	20	10
Popolazione francese (Taboulet et al, 1998 Hum Mol Genet) N° 215 età >65 anni	6,5	44,6	48,8
Popolazione italiana (Masi et al, 1998 Bioch Bioph Res Comm) N° 201 47-76 anni	10,9	49,7	39,3
Popolazione italiana, Studio GIBIS 1999 N° 295 età 47-67 anni	10,7	41,3	47,8

Predizione della risposta alla terapia

I markers genetici possono rivelarsi uno strumento utile nella scelta del trattamento più adeguato? Un genotipo può suggerire l'importanza di intervenire in un gruppo più a rischio?

Tutti gli studi fatti sulla possibilità che il genotipo individuale influenzi la risposta alla terapia per l'osteoporosi hanno esaminato il VDR.

Apporto di Calcio

È ammesso in generale un coinvolgimento funzionale degli alleli del VDR nell'omeostasi del calcio e nella mineralizzazione dell'osso. Gli studi iniziali hanno consentito di riscontrare l'interazione tra il gene del VDR, l'assorbimento di calcio e i livelli di calcio nella dieta. Il lavoro sulle donne premenopausali di Salomone et al, 1996 riporta che i genotipi del VDR sono significativamente associati con la densità ossea solo nei soggetti con relativamente basso introito di calcio. Analogamente da altre osservazioni risulta che donne più anziane in menopausa con genotipo BB hanno valori di assorbimento di calcio più bassi di quelle bb in presenza di dieta a basso e non ad alto contenuto di calcio, suggerendo che, in condizioni di basso apporto del minerale, vi è una ridotta efficienza dell'assorbimento intestinale di calcio (Krall et al, 1995, Dawson-Hughes et al, 1996) (Figura 3). L'adattamento a un basso introito di calcio si acquisisce mediante la produzione di 1,25-diidrossivitamina D, il metabolita fisiologicamente attivo della vitamina D, che agisce mediante il recettore della vitamina D per aumentare l'assorbimento intestinale di calcio. L'1,25-diidrossivitamina D controlla l'omeostasi calcica anche attraverso la soppressione dei livelli di paratormone. In teoria le varianti alleliche del VDR potrebbero influenzare il numero dei recettori, sebbene non siano state descritte variazioni della densità recettoriale (Barger-Lux et al, 1995). In alternativa potrebbero influenzare la capacità del recettore nel legare la vitamina D o l'abilità del complesso recettore-vitamina D nel legarsi al DNA. Ognuna di queste

modificazioni risulterebbe in grado di ridurre l'effetto della vitamina D, rendendo pertanto necessario un aumento dell'apporto calcico.

In generale tutti i dati sui trattamenti con calcio e vitamina D supportano l'idea di differenze genetiche nella risposta alla terapia. Le conclusioni tuttavia appaiono controverse a seconda delle popolazioni analizzate. In alcune, come nello studio di Framingham comprendente soggetti anziani, il maggior successo terapeutico veniva acquisito nel gruppo bb (Kiel et al, 1997), in altre nel gruppo BB (Krall et al, 1995), in altre era ancora il genotipo Bb a trarne i maggiori benefici (Ferrari et al, 1995). È verosimile che le variazioni nelle frequenze genotipiche del VDR, la diversa associazione tra VDR e BMD a seconda delle origini etniche, le differenze relative all'età dei soggetti (soggetti premenopausali in Salamone et al, 1996, soggetti postmenopausali in Kiel et al, 1997) e all'apporto di calcio con la dieta siano alla base di questi risultati contrastanti tra di loro.

Infine, poiché l'effetto delle varianti genotipiche del VDR sembra essere presente anche prima della pubertà, una dieta precoce ricca di calcio, avrebbe dei benefici sul picco di massa ossea (Ferrari et al, 1998).

Supplementi di vitamina D

Il primo studio longitudinale sugli effetti dell'apporto di vitamina D (400 UI/die) è stato condotto da Graafmans nel 1997 in soggetti anziani di età superiore ai 70 anni. I dati dimostrano che l'effetto della vitamina D sulla densità ossea è genotipo-specifico.

Nei pazienti trattati si assiste ad un aumento significativo dei valori di BMD a livello del femore. Tuttavia il guadagno di massa ossea risulta di ben tre volte superiore nei sottotipi BB e Bb rispetto al gruppo bb. Un analogo studio condotto sulla popolazione giapponese (Matsuyama et al, 1995) giunge a conclusioni opposte. Infatti è il genotipo bb che risulta associarsi a una migliore risposta terapeutica. Queste osservazioni se da un lato confermano l'eterogeneità allelica del locus del VDR quando valutato in differenti popolazioni, dall'altro non escludono che anche altri fattori come la nutrizione influenzino il metabolismo dell'osso.

Etidronato ciclico

In un lavoro recente (Marc et al, 1999) sono state osservate differenze genotipo-specifiche a carico del VDR anche in risposta al trattamento di un anno con etidronato ciclico e calcio. Lo studio è stato condotto in un gruppo omogeneo di soggetti osteoporotici, e questo ha consentito l'eliminazione di tutte le possibili variabili confondenti. Dai risultati emerge un guadagno significativo dei valori di BMD a livello della colonna lombare superiore nei soggetti BB (+7%) rispetto ai soggetti bb (+3.6%).

Commento. È acquisito che soggetti con un determinato genotipo sono più responsivi ad alcuni trattamenti. In generale dagli studi analizzati emerge l'importanza fondamentale dell'apporto di calcio e vitamina D, ma appaiono ancora troppo confusi e contrastanti i dati sui genotipi specifici, che dovrebbero suggerire l'opportunità di impiegare una terapia piuttosto che un'altra.

Risultati dello studio italiano GIBIS 1999

Abbiamo condotto uno studio pilota in cui sono stati valutati i polimorfismi di tre geni coinvolti nella regolazione della massa ossea: il gene che codifica il recettore della vitamina D (VDR); il gene per il collagene di tipo I (COLIA1) e il gene per il

recettore della calcitonina (CTR).

La casistica, comprendente più gruppi etnicamente poco omogenei provenienti dal nord, dal centro e dal sud dell'Italia, era composta da 295 donne menopausali di età compresa tra i 42 e gli 80 anni e 27 donne premenopausali di età compresa tra i 17 e i 58 anni (*Tabelle 4 e 5*). La valutazione densitometrica veniva eseguita a livello della colonna lombare e del femore mediante DEXA utilizzando vari strumenti. I dati venivano espressi in termini di Z-score, per consentirne l'immediata correzione per l'età. Il DNA utilizzato per l'analisi dei polimorfismi della lunghezza dei

Tabella 4. Caratteristiche antropometriche della popolazione

n°	295
età	57,55±10,34
ysm	8,87±7,89
peso (Kg)	64,04±15,05
altezza (m)	1,573±0,086
BMI (Kg/m ²)	25,71±5,46

Tabella 5. Campione studiato

SOGGETTI	n°	età (range)
premenopausa	27	17-58
postmenopausa	268	42-80

Tabella 6. Frequenze genotipiche (%) del VDR

Campione studiato	SS	Ss	ss
Popolazione francese, Studio OFELY (Garnero et al, 1995 JBMR) N°189 prem	17	51	32
Popolazione olandese, Studio Rotterdam (Uitterlinden et al, 1997 JBMR) N° 81 età > 70 anni	23,5	48,1	28,4
Popolazione USA, Studio Framingham (Kiel et al, 1997 JBMR) N° 328 età > 68 anni	14	49	37
Popolazione spagnola(Gomez et al, 1999 OI) N° 162 età > 65 anni	16,9	44,6	38,3
Popolazione italiana, Studio GIBIS 1999 N° 295 età 47-67 anni	26,2	43	30,6

frammenti di restrizione (RFLP) veniva estratto dai leucociti di sangue periferico mediante procedure standardizzate (Morrison et al, 1994, Grant et al, 1996, Nakamura et al, 1997).

Le frequenze genotipiche del gene del VDR riscontrate nella nostra popolazione appaiono analoghe a quelle delle altre popolazioni Caucasiche (*Tabella 6, Figura 5*). Nelle popolazioni di razza bianca e di estrazione nordeuropea l'allele BB è presente in circa il 10-20% degli individui, il bb in circa il 30-40%, il Bb nel 50%.

Per quanto riguarda il gene del COLIA1 le frequenze genotipiche si discostano da quelle delle altre popolazioni del Nord Europa in particolare per il gruppo ss, che mostra una prevalenza più elevata (*Tabella 7, Figura 6*). Questi dati costituiscono un'ulteriore conferma della presenza di variazioni alleliche tra le diverse popolazioni europee, già evidenziata in altri studi (Beavan et al, 1998).

L'effetto del polimorfismo del COLIA1 non è risultato significativo sulla massa ossea a livello dei vari distretti scheletrici valutati. Tuttavia i valori di BMD apparivano lievemente superiori nei soggetti con genotipo SS e più bassi all'interno del gruppo ss.

Le frequenze genotipiche del polimorfismo del CTR riscontrato nella nostra popolazione risultano in analogia con quelle delle altre popolazioni Caucasiche (Taboulet et al, 1998, Masi et al, 1998) e differenti dai giapponesi (Nakamura et al, 1997). Il genotipo CC rappresenta circa il 20% della popolazione generale (*Tabella 3, Figura 7*).

Non abbiamo riscontrato una significativa relazione tra il gene del CTR e i valori di Z-score, anche se si potevano osservare modeste riduzioni della massa ossea nei soggetti con genotipo CC a livello della colonna.

Tabella 7. Frequenze genotipiche (%) del COLIA1

Campione studiato	SS	Ss	ss
Popolazione britannica, Aberdeen N° 205, London N° 94 (Grant et al, 1996 Nature) N° 299 età 54-62 anni	61	36	2,7
Popolazione australiana, (Grant et al, 1997 Bone) N° 58 MZ, N° 55 DZ gemelli età 40-67 anni	61,7	34,7	3,6
Popolazione olandese, Studio Rotterdam (Uitterlinden et al, 1998 NE) N° 1778 età > 65 anni	67	30	3,2
Popolazione francese, Studio OFELY (Garnero et al, 1998 JBMR) N° 220 prem età 31-57 anni	61	35	4
Popolazione britannica (Keen et al, 1999 Ar Rheum) N° 185 età 45-64 anni	61	36	27
Popolazione italiana, Studio GIBIS 1999 N° 295 età 47-67 anni	48,8	37,4	13,7

Figura 5.

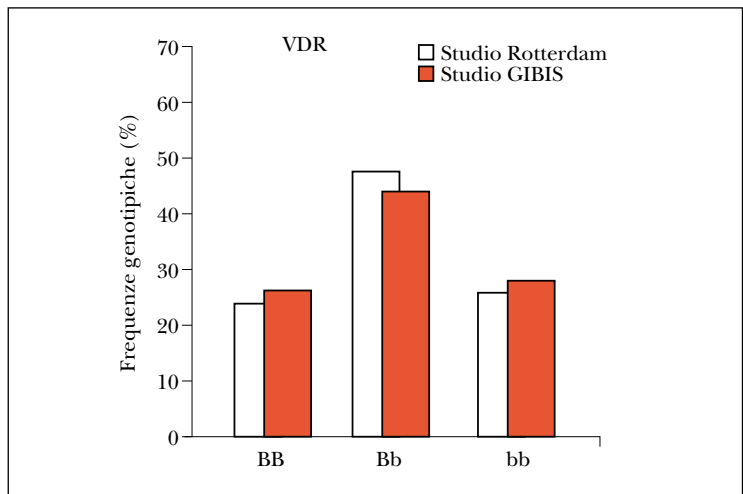


Figura 6.

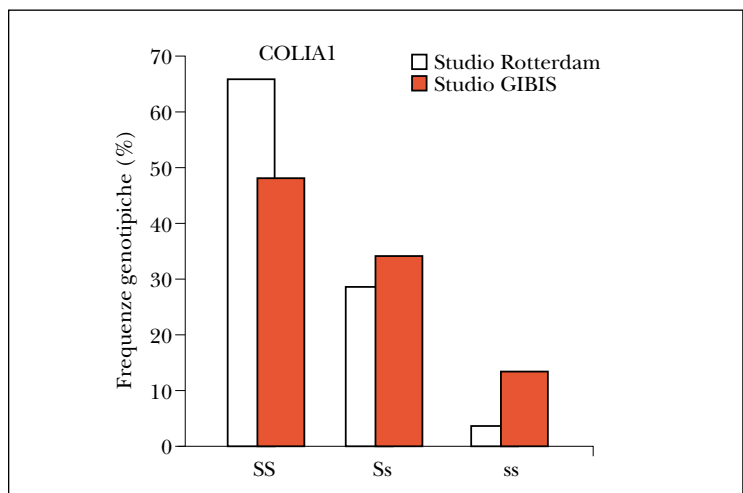
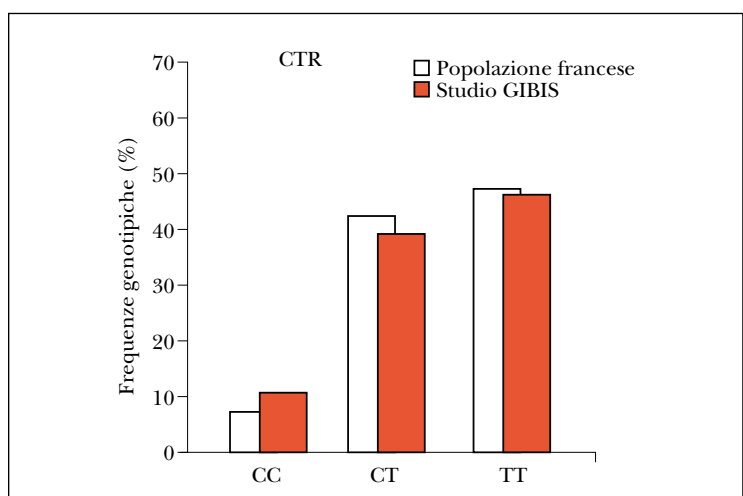


Figura 7.



Commento. Un difetto intrinseco allo studio è che gli esami densitometrici disponibili sono risultati relativamente pochi ed eseguiti utilizzando tecniche diverse o inadeguate. Per molti centri i valori densitometrici peraltro sono stati raccolti in maniera incostante. Inoltre la popolazione studiata era etnicamente diversa. Per avere una ragionevole probabilità di dimostrare la relazione tra genotipo e massa ossea sarebbe stato necessario esaminare un campione molto più numeroso. Tutto questo ha limitato l'obiettivo dello studio alla semplice valutazione della prevalenza dei polimorfismi nella popolazione italiana.

È stato quindi rilevato come le frequenze dei polimorfismi relativi ai geni del VDR e del CTR siano simili a quelle riscontrate in altre popolazioni caucasiche. Il genotipo ss per il COLIA 1 è invece risultato più frequente rispetto alle altre popolazioni del Nord-Europa. Il significato di questo dato rimane inspiegato, anche in considerazione del fatto che l'incidenza di osteoporosi nel nostro paese non si discosta da quella media europea.

La Bibliografia è disponibile a richiesta presso l'Editore

Medici partecipanti

Prof. Silvano Adami
Centro Riabilitazione
Osteoarticolare
C.O.C. Ospedale di Valeggio
sul Mincio, Verona

Dott. Angela Maria Becorpi
I Clinica Ginecologica, Firenze

Dott. Fabio Bertolissi
Unità Operativa di
Endocrinologia,
Azienda Ospedaliera di Udine

Prof. Gerolamo Bianchi
Ospedale La Colletta, Arenzano
(GE)

Dott. Maurizio Caminiti
Servizio di Reumatologia
Azienda Ospedaliera di Reggio
Calabria

Prof. Glauco Cheriè Ligniere
Div. Reumatologia, Istituto
Ortopedico Pini, Milano

Dott. Fernando Di Chio
Ospedale di Carbonara, Bari

Prof. Paolo Filippini
Dip. Medicina Clinica Patologia
e Farmacologia
Università di Perugia

Dott. Mario Fumagalli
Divisione Medicina Riabilitativa II
ICP, Milano

Dott. Diego Giuntini
III Divisione Medica
Ospedale di Cattinara, Trieste

Dott. Franco Grimaldi
Unità Operativa di
Endocrinologia,
Azienda Ospedaliera di Udine

Dott. Giovanni Iolascon
Servizio Osteoporosi P.D.C.
II Università di Napoli

Dott. Giorgio Lalloni
INRCA, Roma

Dott. Giovanni La Montagna
Div. Medicina Generale
e Reumatologia
II Università di Napoli

Dott. Francesco La Palombara
U.O. Medicina Interna,
Ospedale Pellegrini, Napoli

Dott. Claudio Marocci
Dip. di Endocrinologia
e del Metabolismo -
Medicina del Lavoro
Università di Pisa

Dott. Antonia Matina
Clinica Ortopedica
Università di Palermo

Prof. Domenico Maugeri
Divisione Medicina
Presidio Ospedaliero Cannizzaro,
Catania

Prof. Giovanni Minisola
Unità Organizz. Reumatologia
Ospedale Villa Betania, Roma

Dott. Giuseppe Mirabella
Ospedale E. Albanese, Palermo

Prof. Gioacchino Mollica
Clinica Osterico-Ginecologica
Università di Ferrara

Dott. Corrado Morbidelli
Centro Osteoporosi INRCA,
Ancona

Dott. Aldo Trotta
Unità Operativa Medicina
Generale

Ospedale S. Salvatore, L'Aquila

ABSTRACT

SEZIONE A

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

Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib

Mashiba T, Hirano T, Turner CH, et al.

Department of Anatomy and Cell Biology, Indiana University

School of Medicine, Indianapolis 46202, USA

J BONE MINER RES, 2000; 15(4): 613-20

It has been hypothesized that suppression of bone remodeling allows microdamage to accumulate, leading to increased bone fragility. This study evaluated the effects of reduced bone turnover produced by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties of cortical bone in the dog rib. Thirty-six female beagles, 1-2 years old, were divided into three groups. The control group (CNT) was treated daily for 12 months with saline vehicle. The remaining two groups were treated daily with risedronate (RIS) at a dose of 0.5 mg/kg per day or alendronate (ALN) at 1.0 mg/kg per day orally. After sacrifice, the right ninth rib was assigned to cortical histomorphometry or microdamage analysis. The left ninth rib was tested to failure in three-point bending. Total cross-sectional bone area was significantly increased in both RIS and ALN compared with CNT, whereas cortical area did not differ significantly among groups. One-year treatment with RIS or ALN significantly suppressed intracortical remodeling (RIS, 53%; ALN, 68%) without impairment of mineralization and significantly increased microdamage accumulation in both RIS (155%) and ALN (322%) compared with CNT. Although bone strength and stiffness were not significantly affected by the treatments, bone toughness

COMMENTO

Questo lavoro riapre il problema degli effetti sulle proprietà meccaniche ossee di una eccessiva soppressione del turnover osseo. Flora et al (Metab Bone Dis Rel Res 4: 289, 1980) dimostrarono molti anni fa una ridotta resistenza meccanica ossea in cani trattati con dosi elevatissime di etidronato. Questo effetto poteva essere attribuito anche a difetti di mineralizzazione indotti specificamente dall'etidronato. Questa interpretazione sembrava confermata dai risultati ottenuti trattando babbuini con dosi medio-alte di alendronato per 2 anni (Balena et al, JCI 92:2577; 1993). In questi animali infatti la terapia con alendronato determinava incrementi delle resistenze meccaniche ossee proporzionali all'aumento della BMD. E' motivo di ottimismo anche l'accumularsi di esperienze di pazienti con morbo di Paget o in prevenzione di metastasi ossee trattati per lunghi periodi con dosi di bisfosfonati 4-5 volte superiori a quelli utilizzati nell'osteoporosi. La contraddizione tra queste osservazioni ed i dati del lavoro di Mashiba et al, può essere risolvibile tenendo presente che:

1. Le dosi di amino-bisfosfonati usate sono circa 6 volte superiori a quelle utilizzate per la terapia della osteoporosi.
2. Alle dosi impiegate nella donna dopo la menopausa gli indici di turnover osseo calano ai livelli presenti in pre-menopausa. Questo argomento va tuttavia riconsiderato criticamente nella terapia della osteoporosi cortisonica, caratterizzata da un turnover osseo già tendenzialmente soppresso (vedi in questo

declined significantly in ALN (20%). Regression analysis showed a significant nonlinear relationship between suppressed intracortical bone remodeling and microdamage accumulation as well as a significant linear relationship between microdamage accumulation and reduced toughness. This study showed that suppression of bone turnover by high doses of bisphosphonates is associated with microdamage accumulation and reduced some mechanical properties of bone.

Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines

Senaratne SG, Pirianov G, Mansi JL, et al.

Department of Oncology, Gastroenterology, Endocrinology and Metabolism, St George's Hospital Medical School, London, UK
 BR J CANCER, 2000 APR;82(8):1459-68

Breast cancer has a prodigious capacity to metastasize to bone. In women with advanced breast cancer and bone metastases, bisphosphonates reduce the incidence of hypercalcaemia and skeletal morbidity. Recent clinical findings suggest that some bisphosphonates reduce the tumour burden in bone with a consequent increase in survival, raising the possibility that bisphosphonates may have a direct effect on breast cancer cells. We have investigated the in vitro effects of bisphosphonates zoledronate, pamidronate, clodronate and EB 1053 on growth, viability and induction of apoptosis in three human breast cancer cell lines (MDA-MB-231, Hs 578T and MCF-7). Cell growth was monitored by crystal violet dye assay, and cell viability was quantitated by MTS dye reduction. Induction of apoptosis was determined by identification of morphological features of apoptosis using time-lapse videomicroscopy, identifying morphological changes in nuclei using Hoechst staining, quantitation of DNA fragmentation, level of expression of bcl-2 and bax proteins and identification of the proteolytic cleavage of Poly (ADP)-ribose polymerase (PARP). All four bisphosphonates significantly reduced cell viability in all three cell lines. Zoledronate was the most potent bisphosphonate with IC50 values of 15, 20 and 3 microM respectively in MDA-MB-231, MCF-7 and Hs 578T cells. Corresponding values for pamidronate were 40, 35 and 25 microM, whereas clodronate and EB 1053 were more than two orders of magnitude less potent. An increase in the proportion of cells having morphological features characteristic of apoptosis, characteristic apoptotic changes in the nucleus, time-dependent increase in the percentage of fragmented chromosomal DNA, down-regulation in bcl-2 protein and proteolytic cleavage of PARP, all indicate that bisphosphonates have direct anti-tumour effects on human breast cancer cells.

numero di "Bisfosfonati" il lavoro di Chavasseiux et al,).
3. Il fenomeno del "frozen bone" è stato sinora sempre rinvenuto nei cani. Varrebbe la pena approfondire gli studi anche in altre specie animali.

COMMENTO

Gli effetti in vitro dei bisfosfonati sono in generale poco indicativi di quelli in vivo. Le concentrazioni dei vari bisfosfonati studiati in questo lavoro sono raggiungibili solo sotto osteoclasti attivi. Non possiamo tuttavia escludere che i bisfosfonati possano subire processi di concentrazione in altri distretti. Ciò spiegherebbe ad esempio fenomeni di irritazione oculare osservati dopo terapia con bisfosfonati o la loro capacità di inibire la crescita di metastasi anche non scheletriche.

Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-density lipoprotein cholesterol

Adami S, Braga V, Guidi G, et al.

Department of Rheumatology, University of Verona, Valeggio S/M, Italy
 J BONE MINER RES, 2000; 15(3): 599-604

Nowadays, bisphosphonates are considered the drugs of choice for the treatment of several bone disorders. Their exact mechanism of action is not clear but recently it has been reported that the aminobisphosphonates inhibit cholesterol biosynthesis and that this might be relevant for their actions on bone osteoclasts. The study includes 87 postmenopausal women with moderate to severe osteoporosis. The patients were randomly assigned to intravenous (iv) infusion of 50 mg of the aminobisphosphonate Neridronate dissolved in 100 ml of saline solution every 2 months for a year (44 patients). The remaining 43 served as controls. At the time of each infusion blood samples were obtained for the evaluation of total cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), apolipoprotein A-I (Apo A-I), apolipoprotein B (Apo B), and total and bone alkaline phosphatase (AP). Free deoxyypyridinoline (fDPD) was measured in fasting urine specimens. In the control group no significant changes were observed throughout the study period for any of the biochemical variables. In the Neridronate-treated patients both bone AP and f-DPD excretion fell significantly by 15-20%. In these patients serum total cholesterol and serum triglycerides showed marginal decreases, which were occasionally significant. LDL-C and Apo B fell by 5-6% and these changes were statistically significant at most time points. Apo A-I and HDL-C rose progressively with time. At the 12th month, HDL-C rose 17-18% ($p < 0.0001$) above the baseline values. Similar findings were obtained in four postmenopausal women given high iv doses of Pamidronate or Alendronate. In conclusion aminobisphosphonates, at least when given iv, induce remarkable and unexpected effects on lipid metabolism with a final profile that might be clinically relevant.

Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. Fracture Intervention Trial Research Group

Cummings SR, Palermo L, Browner W, et al.

Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco, USA

JAMA 2000; 283(10): 1318-21

Context: The principle of "regression to the mean" predicts that patients with unusual responses to treatment might represent outliers who are likely to have

COMMENTO

I risultati di questo studio aprono nuove prospettive per gli studi di farmacologia dei bisfosfonati. Per il significato clinico si dovrà verificare se l'interferenza sul profilo lipidico si verifica anche dopo terapia orale. Le recenti osservazioni sul meccanismo d'azione intracellulare degli amino-bisfosfonati (blocco sintesi del colesterolo dal mevalonato) e la scoperta che la somministrazione di statine stimola la neoformazione ossea, mettono in rilievo una insospettata relazione tra metabolismo lipidico e osseo.

COMMENTO

I risultati di questo lavoro possono rappresentare un classico esempio per spiegare il concetto di "regression to the mean". L'implicazione nella pratica clinica è che dobbiamo dare più credito a livello individuale alla corretta compliance alla terapia che non alle variazioni densitometriche, ampiamente influenzate da coefficienti di variazione superiori alle variazioni biologiche attese.

more typical responses if treatment is continued without change. **Objective:** To test whether women who lose bone mineral density (BMD) during the first year of treatment for osteoporosis continue to lose BMD if the same treatment is continued beyond 1 year.

Design and setting: Two randomized, double-blind, placebo-controlled trials in 11 US clinical research centers for the Fracture Intervention Trial and 180 centers in the United States and other countries for the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Trial.

Participants and interventions: Postmenopausal women with low BMD assigned to treatment with 5 mg/d of alendronate sodium in the Fracture intervention Trial who completed 2 years of BMD monitoring and adhered to study medication (n = 2634), and postmenopausal women with osteoporosis assigned to treatment with 60 or 120 mg/d of raloxifene hydrochloride in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial who similarly completed 2 years of monitoring while adhering to study medication (n = 3954).

Main outcome measures: Baseline, 12-, and 24-month hip and spine BMD.

Results: Women with the greatest loss of BMD during the first year of treatment were the most likely to gain BMD during continued treatment. Specifically, among women taking alendronate whose hip BMD decreased by more than 4% during the first year, 83% (95% confidence interval [CI], 82%-84%) had increases in hip BMD during the second year, with an overall mean increase of 4.7%. In contrast, those who seemed to gain at least 8% during the first year lost an average of 1% (95% CI, 0.1%-1.9%) during the next year. Similar results were observed among women taking raloxifene for 2 years.

Conclusions: Our data suggest that most women who lose BMD during the first year of treatment with alendronate or raloxifene will gain BMD if the same treatment is continued for a second year. These results illustrate the principle of regression to the mean and suggest that effective treatments for osteoporosis should not be changed because of loss of BMD during the first year of use.

SEZIONE B

Questa sezione riporta una serie di abstracts selezionati dal capo-redattore, senza commento editoriale.

Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age

Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, et al. Shriners Hospital for Children, and Department of Surgery, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

J CLIN ENDOCRINOL METAB, 2000; 85(5): 1846-50

Severe osteogenesis imperfecta (OI) is a hereditary disorder characterized by increased bone fragility and progressive bone deformity. Cyclical pamidronate infusions improve clinical outcome in children older than 3 yr of age with severe OI. Because earlier treatment may have potential to prevent deformities and improve functional prognosis in young children, we studied nine severely affected OI patients under 2 yr of age (2.3-20.7 months at entry) for a period of 12 months. Pamidronate was administered i.v. in cycles of 3 consecutive days. Patients received four to eight cycles during the treatment period, with cumulative doses averaging 12.4 mg/kg. Clinical changes were evaluated regularly during treatment, and radiological changes were assessed after 6-12 months of treatment. The control group consisted of six age-matched, severely affected OI patients, who had not received pamidronate treatment. During treatment bone mineral density (BMD) increased between 86-227%. The deviation from normal, as indicated by the z-score, diminished from -6.5 +/- 2.1 to -3.0 +/- 2.1 (P < 0.001). In the control

group the BMD z-score worsened significantly. Vertebral coronal area increased in all treated patients (11.4 +/- 3.4 to 14.9 +/- 1.8 cm²; P < 0.001), but decreased in the untreated group (P < 0.05). In the treated patients, fracture rate was lower than in control patients (2.6 +/- 2.5 vs. 6.3 +/- 1.6 fractures/year; P < 0.01). No adverse side-effects were noted, apart from the well known acute phase reaction during the first infusion cycle. Pamidronate treatment in severely affected OI patients under 3 yr of age is safe, increases BMD, and decreases fracture rate.

Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women

Downs RW Jr, Bell NH, Ettinger MP, et al. Medical College of Virginia, Richmond 23219, USA

J CLIN ENDOCRINOL METAB, 2000; 85(5): 1783-8

This study compared the effects of oral alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. Women at least 5 yr postmenopause (n = 299) were randomized to either 10 mg alendronate, matching alendronate placebo, or open-label intranasal calcitonin 200 IU daily for 12 months. Hip and spine bone mineral density (BMD) and markers of bone turnover were measured, and safety and tolerability were assessed. Alendronate produced greater increases in BMD than calcitonin at 12 months at the lumbar spine (5.16% vs. 1.18%; P < 0.001), trochanter (4.73% vs. 0.47%; P < 0.001), and femoral neck (2.78% vs. 0.58%; P < 0.001). Changes in BMD with calcitonin were greater than with placebo at the femoral neck, but were not different from placebo at either the trochanter or lumbar spine.

Greater decreases in bone turnover were seen with alendronate than with calcitonin (serum bone-specific alkaline phosphatase, 43% vs. 9%, P < 0.001; urinary N-telopeptide, 62% vs. 11%, P < 0.001). Similar percentages of patients in each group reported an adverse experience during the study. We conclude that, in postmenopausal women with osteoporosis, 12 months of therapy with alendronate produced significantly greater increases in BMD of the hip and spine and greater decreases in bone turnover than intranasal calcitonin.

Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study

Reid DM, Hughes RA, Laan RF, et al. Department of Medicine and Therapeutics, University of Aberdeen, Foresterhill, United Kingdom

J BONE MINER RES, 2000; 15(6): 1006-13

Long-term use of high-dose corticosteroids often results in bone loss, which may lead to osteoporosis-related fractures. This was a multicenter, double-blind study in which 290 ambulatory men and women receiving high-dose oral corticosteroid therapy (prednisone > or = 7.5 mg/day or equivalent) for 6 or more months were randomized to receive placebo, risedronate 2.5 mg/day, or risedronate 5 mg/day for 12 months. All patients received calcium 1 g and vitamin D 400 IU daily. The primary endpoint was lumbar spine bone mineral density (BMD) at month 12. Additional measurements included BMD at the femoral neck and trochanter and the incidence of vertebral fractures. Overall, there were statistically significant treatment effects on BMD at 12 months at

the lumbar spine ($P < 0.001$), femoral neck ($P = 0.004$), and trochanter ($P = 0.010$). Risedronate 5 mg increased BMD at 12 months by a mean (SEM) of 2.9% (0.49%) at the lumbar spine, 1.8% (0.46%) at the femoral neck, and 2.4% (0.54%) at the trochanter, whereas BMD was maintained only in the control group. Although not powered to show fracture efficacy, we observed a reduction in the incidence of vertebral fractures of 70% in the combined risedronate treatment groups, relative to placebo ($p = 0.042$). Risedronate was well tolerated, had a good safety profile, and was not associated with gastrointestinal adverse events. We conclude that risedronate increases BMD and potentially reduces the incidence of vertebral fractures in patients with corticosteroid-induced osteoporosis.

Effects of alendronate on bone quality and remodeling in glucocorticoid-induced osteoporosis: a histomorphometric analysis of transiliac biopsies

Chavassieux PM, Arlot ME, Roux JP, et al.
J BONE MINER RES, 2000; 15(4): 754-62

Effects of alendronate (ALN) on bone quality and turnover were assessed in 88 patients (52 women and 36 men aged 22-75 years) who received long-term oral glucocorticoid exposure. Patients were randomized to receive oral placebo or alendronate 2.5, 5, or 10 mg/day for 1 year and stratified according to the duration of their prior glucocorticoid treatment. Transiliac bone biopsies were obtained for qualitative and quantitative analysis after tetracycline double-labeling at the end of 1 year of treatment. As previously reported in glucocorticoid-induced osteoporosis, low cancellous bone volume and wall thickness were

noted in the placebo group as compared with normal values. Alendronate treatment was not associated with any qualitative abnormalities. Quantitative comparisons among the four treatment groups were performed after adjustment for age, gender, and steroid exposure. Alendronate did not impair mineralization at any dose as assessed by mineralization rate. Osteoid thickness (O.Th) and volume (OV/BV) were significantly lower in alendronate-treated patients, irrespective of the dose ($P = 0.0003$ and 0.01, respectively, for O.Th and OV/BV); however, mineral apposition rate was not altered. As anticipated, significant decreases of mineralizing surfaces (76% pooled alendronate group; $P = 0.006$), activation frequency (-72%; $P = 0.004$), and bone formation rate (-71%; $P = 0.005$) were also noted with alendronate treatment. No significant difference was noted

between the changes observed with each dose. Absence of tetracycline label in trabecular bone was noted in approximately 4% of biopsies in placebo and alendronate-treated groups. Trabecular bone volume, parameters of microarchitecture, and resorption did not differ significantly between groups. In conclusion, alendronate treatment in patients on glucocorticoids decreased the rate of bone turnover, but did not completely suppress bone remodeling and maintained normal mineralization at all alendronate doses studied. Alendronate treatment did not influence the osteoblastic activity, which is already low in glucocorticoid-induced osteoporosis.

Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after

withdrawal. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group

Ravn P, Weiss SR, Rodriguez-Portales JA, et al.

Center for Clinical and Basic Research, Ballerup, Denmark

J CLIN ENDOCRINOL METAB, 2000; 85(4): 1492-7

We studied the effect on bone mass of alendronate treatment for 5 yr and its withdrawal. Four hundred and forty-seven postmenopausal women with normal bone mass entered a 3-yr randomized trial followed by a 2-yr open label extension. Three hundred and eleven women completed the first 3 yr, and 263 consented to continue and completed the extension. We are reporting data from groups using the dose of alendronate currently approved for osteoporosis prevention (5 mg) or from the group in which alendronate treatment was withdrawn: 52 women received alendronate (5 mg) for 5 yr (group I), 56 received 3 yr of placebo followed by alendronate (5 mg) for 2 yr (group II), and 52 received alendronate (20 mg) for 2 yr followed by 3 yr off therapy (group III). In group I, alendronate (5 mg) increased bone mineral density (BMD) at the spine and trochanter by 2.5-3.2% ($P < 0.001$ vs. baseline) and stabilized total body and femoral neck BMD (change vs. baseline, $P = NS$) over 5 yr. By the end of 5 yr, BMD was comparable at the spine, hip, and total body in groups I and III. The 3-yr decrease in BMD after withdrawal of alendronate (20 mg) in group III was 1.8-5.7% ($P < 0.01$ vs. baseline) and similar to the 3-yr decrease in BMD in group II during the initial 3 yr. In conclusion, alendronate (5 mg) for 5 yr or alendronate (20 mg) for 2 yr followed by 3 yr off therapy prevented postmenopausal bone loss. After

withdrawal of alendronate (20 mg), bone loss resumed at the normal early postmenopausal rate.

The effect of alendronate on bone mass after distal forearm fracture

van der Poest Clement E, Patka P, Vandormael K, et al. Department of Endocrinology, Academic Hospital Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands

J BONE MINER RES, 2000; 15(3): 586-93

Fracture and immobilization of an extremity lead to bone loss at the fracture and at adjacent sites. We conducted a 1-year, single-center, prospective, randomized, double-blind study to determine whether bone loss would occur in the distal radius after a Colles' fracture and whether this loss could be prevented using an antiresorptive drug (alendronate). Thirty-seven women with a recent fracture of the distal forearm and low bone mineral density (BMD) of the lumbar spine were randomized to receive either 10 mg alendronate daily or placebo. BMD of both forearms was measured at baseline and after 3, 6, and 12 months. The results of four women who developed reflex sympathetic dystrophy were not included in the analysis. In the placebo group, there was a significant reduction at 3 months and 6 months in BMD of total radius ($P < 0.01$), one-third distal radius ($P < 0.01$), middistal radius ($P < 0.05$), and ultradistal radius ($P < 0.01$) on the fractured side. The loss in BMD at one-third distal radius remained significant at month 12 ($P < \text{or} = 0.001$). In the alendronate group BMD of total distal radius, one-third distal radius, and middistal radius at the fractured side remained unchanged. BMD of ultradistal radius increased significantly at months 3, 6, and

12, compared with baseline ($P < 0.05$). The difference between the two treatment groups was significant at 3 months and 6 months and borderline significant ($p = 0.054$) after 1 year in total distal radius. In ultradistal radius the differences were significant at all time points. We conclude that BMD of the distal radius of a recently fractured forearm decreases significantly in the 6 months after fracture and the resulting deficit remains evident at least 1 year after fracture. This bone loss can be prevented by alendronate.

Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis.

Alendronate Once-Weekly Study Group

Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, et al. AGING (MILANO) 2000; 12(1): 1-12

Dosing convenience is a key element in the effective management of any chronic disease, and is particularly important in the long-term management of osteoporosis. Less frequent dosing with any medication may enhance compliance, thereby maximizing the effectiveness of therapy. Animal data support the rationale that once-weekly dosing with alendronate 70 mg (7 times the daily oral treatment dose) could provide similar efficacy to daily dosing with alendronate 10 mg due to its long duration of effect in bone. In addition, dog studies suggest that the potential for esophageal irritation, observed with daily oral bisphosphonates, may be substantially reduced with once-weekly dosing. This dosing regimen would provide patients with increased convenience and would be likely to enhance patient compliance. We compared the efficacy and safety of treatment

with oral once-weekly alendronate 70 mg (N=519), twice-weekly alendronate 35 mg (N=369), and daily alendronate 10 mg (N=370) in a one-year, double-blind, multicenter study of postmenopausal women (ages 42 to 95) with osteoporosis (bone mineral density [BMD] of either lumbar spine or femoral neck at least 2.5 SDs below peak premenopausal mean, or prior vertebral or hip fracture). The primary efficacy endpoint was the comparability of increases in lumbar spine BMD, using strict pre-defined equivalence criteria. Secondary endpoints included changes in BMD at the hip and total body and rate of bone turnover, as assessed by biochemical markers. Both of the new regimens fully satisfied the equivalence criteria relative to daily therapy. Mean increases in lumbar spine BMD at 12 months were: 5.1% (95% CI 4.8, 5.4) in the 70 mg once-weekly group, 5.2% (4.9, 5.6) in the 35 mg twice-weekly group, and 5.4% (5.0, 5.8) in the 10 mg daily treatment group. Increases in BMD at the total hip, femoral neck, trochanter, and total body were similar for the three dosing regimens. All three treatment groups similarly reduced biochemical markers of bone resorption (urinary N-telopeptides of type I collagen) and bone formation (serum bone-specific alkaline phosphatase) into the middle of the premenopausal reference range. All treatment regimens were well tolerated with a similar incidence of upper GI adverse experiences. There were fewer serious upper GI adverse experiences and a trend toward a lower incidence of esophageal events in the once-weekly dosing group compared to the daily dosing group. These data are consistent with preclinical animal models, and suggest that once-weekly dosing has the potential for

improved upper GI tolerability. Clinical fractures, captured as adverse experiences, were similar among the groups. We conclude that the alendronate 70 mg once-weekly dosing regimen will provide patients with a more convenient, therapeutically equivalent alternative to daily dosing, and may enhance compliance and long-term persistence with therapy.

Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. Fracture Intervention Trial Research Group

Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, et al. Minneapolis Veterans Affairs Medical Center, Department of Medicine, University of Minnesota, 55417, USA
 J AM GERIATR SOC, 2000; 48(3): 241-9

OBJECTIVES: To determine the relationship between prevalent vertebral deformities and the risk of mortality and hospitalization in older women with low bone mass. **DESIGN:** A prospective cohort study. **SETTING:** Eleven clinical centers in the United States. **PARTICIPANTS:** A total of 6459 community-dwelling women with low bone mass aged 55 to 81 participated in the Fracture Intervention Trial (FIT), a multicenter clinical trial of alendronate that enrolled women into one of two study arms based solely on the presence or absence of existing radiographic vertebral deformities. There were 2027 women with at least one vertebral deformity enrolled in the vertebral fracture arm of FIT and followed prospectively for an average of 2.9 years, whereas 4432 women with no vertebral deformity were enrolled in the clinical fracture arm of FIT and followed prospectively for an average of 4.2 years. **MEASUREMENTS:** Determination of prevalent vertebral deformities on baseline lateral thoracic and

lumbar spine radiographs was made at the coordinating center using a combination of radiographic morphometry by digitization and semiquantitative radiologic interpretation. Deaths were confirmed by obtaining copies of original death certificates of all participants who died. Episodes of hospitalization were captured through adverse event reporting; hospitalizations resulting solely from adverse events containing the words "fracture" or "trauma" were excluded from the analyses. **RESULTS:** During the follow-up period, 122 women died, and 1676 women were hospitalized on at least one occasion for reasons not related solely to fracture. Compared with women without prevalent vertebral deformities, those women with prevalent deformities had higher risks of mortality (age- and treatment assignment-adjusted relative risk 1.60, 95% confidence interval (CI), 1.10-2.32) and hospitalization (age- and treatment assignment-adjusted relative risk 1.18, 95% CI, 1.06-1.31). In addition, further adjustment for other factors, including smoking status, physical activity, hypertension, coronary heart disease, obstructive lung disease, any fracture since the age of 50, health status, total hip BMD, and body mass index did not alter the association between prevalent vertebral deformities and risk of mortality substantially (multivariate relative risk 1.49, 95% CI, 1.05-2.21). Adjustment for all these factors and diabetes also did not change the relationship between prevalent vertebral deformities and hospitalization (multivariate relative risk 1.14, 95% CI, 1.02-1.27). Rates of mortality and hospitalization increased with increasing number of prevalent vertebral deformities (tests for trend $P < .01$). **CONCLUSIONS:** Prevalent vertebral deformities

in older women with low bone mass are associated with increased risks of mortality and hospitalization. Only a portion of this increased risk was explained by other known predictors of these outcomes.

Intermittent versus continuous clodronate administration in postmenopausal women with low bone mass

Filippini P, Cristallini S, Policani G, et al. Bone and Mineral Research Unit, University of Perugia, Italy
 BONE, 2000 MAR; 26(3):269-74

The aim of the study was to compare the effects on bone mass and turnover of continuous vs intermittent clodronate administration on 120 postmenopausal women (average age 61 years) with low bone mass (femoral neck bone mineral density [BMD] of at least -1 SD or more, T-score), with another 30 women as a control group. Participants were given 1800 mg of clodronate every 6 months over 2 years using different treatment patterns: a) two continuous regimens, consisting of a daily oral dose of 400 mg or 100 mg every 10 days by intramuscular injection, the latter being considered continuous because the interval between injections is shorter than the time employed by each bone remodelling unit to complete the resorption phase of a remodelling cycle; and b) two intermittent regimens, consisting of 1800 mg every 6 months administered either as a single 18-h intravenous infusion or by separate infusions of 300 mg over 6 consecutive days. All women, including those in the control group, received calcium and vitamin D supplementation. After 2 years, continuous clodronate regimens caused an increase in BMD both at lumbar spine and proximal femur (L(1-4) BMD = 3.07% and 2.69%; femoral neck =

2.12% and 2.09%, respectively, with intramuscular and oral regimens). Intermittent clodronate administration was associated with a small increase or a stabilization in bone mass (L(1-4) BMD = 0.53% and 1.22%; femoral neck = 0.30% and 0.77%, respectively, with 1- and 6-day intravenous infusion regimens). From the 12th month, changes in spine and femoral neck BMD after continuous regimens were statistically different compared with that obtained with intermittent ones. Twenty-five of the 150 women (16.7%) discontinued the study before the end of the 2-year follow-up, but of these, only 7 dropped out because of adverse events related to the treatment itself. To summarize, intermittent clodronate administration could be a suitable option for the prevention of osteoporosis.

Alendronate and estrogen effects in postmenopausal women with low bone mineral density. Alendronate/Estrogen Study Group

Bone HG, Greenspan SL, McKeever C, et al. Michigan Bone and Mineral Clinic, Detroit, Michigan 48236, USA J CLIN ENDOCRINOL METAB, 2000; 85(2): 720-6

The bisphosphonate alendronate and conjugated equine estrogens are both widely used for the treatment of postmenopausal osteoporosis. Acting by different mechanisms, these two agents decrease bone resorption and thereby increase or preserve bone mineral density (BMD). The comparative and combined effects of these medications have not been rigorously studied. This prospective, double blind, placebo-controlled, randomized clinical trial examined the effects of oral alendronate and conjugated estrogen, in

combination and separately, on BMD, biochemical markers of bone turnover, safety, and tolerability in 425 hysterectomized postmenopausal women with low bone mass. In addition, bone biopsy with histomorphometry was performed in a subset of subjects. Treatment included placebo, alendronate (10 mg daily), conjugated equine estrogen (CEE; 0.625 mg daily), or alendronate (10 mg daily) plus CEE (0.625 mg daily) for 2 yr. All of the women received a supplement of 500 mg calcium daily. At 2 yr, placebo-treated patients showed a mean 0.6% loss in lumbar spine BMD, compared with mean increases in women receiving alendronate, CEE, and alendronate plus CEE of 6.0% ($P < 0.001$ vs. placebo), 6.0% ($P < 0.001$ vs. placebo), and 8.3% ($P < 0.001$ vs. placebo and CEE; $P = 0.022$ vs. alendronate), respectively. The corresponding changes in total proximal femur bone mineral density were +4.0%, +3.4%, +4.7%, and +0.3% for the alendronate, estrogen, alendronate plus estrogen, and placebo groups, respectively. Both alendronate and CEE significantly decreased biochemical markers of bone turnover, specifically urinary N-telopeptide of type I collagen and serum bone-specific alkaline phosphatase. The alendronate plus CEE combination produced slightly greater decreases in these markers than either treatment alone, but the mean absolute values remained within the normal premenopausal range. Alendronate, alone or in combination with CEE, was well tolerated. In the subset of patients who underwent bone biopsies, histomorphometry showed normal bone histology with the expected decrease in bone turnover, which was somewhat more pronounced in

the combination group. Thus, alendronate and estrogen produced favorable effects on BMD. Combined use of alendronate and estrogen produced somewhat larger increases in BMD than either agent alone and was well tolerated.

Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group

Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, et al. Centre Universitaire d'Investigation du Metabolisme Osseux et du Cartilage Articulaire, University of Liege, Belgium OSTEOPOROS INT, 2000;11(1):83-91

The purpose of this randomized, double-masked, placebo-controlled study was to determine the efficacy and safety of risedronate in the prevention of vertebral fractures in postmenopausal women with established osteoporosis. The study was conducted at 80 study centers in Europe and Australia. Postmenopausal women (n = 1226) with two or more prevalent vertebral fractures received risedronate 2.5 or 5 mg/day or placebo; all subjects also received elemental calcium 1000 mg/day, and up to 500 IU/day vitamin D if baseline levels were low. The study duration was 3 years; however, the 2.5 mg group was discontinued by protocol amendment after 2 years. Lateral spinal radiographs were taken annually for assessment of vertebral fractures, and bone mineral density was measured by dual-energy X-ray absorptiometry at 6-month intervals. Risedronate 5 mg reduced the risk of new vertebral fractures by 49% over 3 years compared with control ($p < 0.001$). A significant

reduction of 61% was seen within the first year ($p = 0.001$). The fracture reduction with risedronate 2.5 mg was similar to that in the 5 mg group over 2 years. The risk of nonvertebral fractures was reduced by 33% compared with control over 3 years ($p = 0.06$). Risedronate significantly increased bone mineral density at the spine and hip within 6 months. The adverse-event profile of risedronate, including gastrointestinal adverse events, was similar to that of control. Risedronate 5 mg provides effective and well-tolerated therapy for severe postmenopausal osteoporosis, reducing the incidence of vertebral fractures and improving bone density in women with established disease.

Effect of alendronate on limited-activity days and bed-disability days caused by back pain in postmenopausal women with existing vertebral fractures. Fracture

Intervention Trial Research Group

Nevitt MC, Thompson DE, Black DM, et al. Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco 94105, USA

ARCH INTERN MED, 2000; 160(1): 77-85

Background: Women with new vertebral fractures have an increased risk of back pain and functional limitation because of back pain. Alendronate sodium treatment reduces the risk of new vertebral fracture by 50% in postmenopausal women with osteoporosis.

Objective: To determine the effect of alendronate therapy on days affected by back pain in postmenopausal women with existing vertebral fractures.

Design: Three-year, placebo-controlled, randomized, double-blind study. **SETTING:** Fifteen university-based research clinics in the United States.

Participants: A total of 2027 postmenopausal women aged 55 to 81 years with low femoral neck bone density and a preexisting vertebral fracture.

Intervention: Alendronate sodium (5 mg/d for 2 years and 10 mg/d for the third year) or placebo.

Main outcome measures:

Occurrence and severity of back pain, number of days with back pain, and number of days of bed rest or limited activity because of back pain during 3 years of follow-up.

Results: Irrespective of treatment assignment, women with new, clinically recognized vertebral fractures during follow-up had an increased risk of days of bed disability and days of limited activity because of back pain after the fracture. Women receiving alendronate reported an average of 3.2 fewer days of bed rest ($P = .001$) and 11.4 fewer days of limited activity (not including days of bed rest) because of back pain ($P = .04$) during follow-up than those receiving placebo. In the alendronate group, relative to the placebo group, there was a reduced risk of 1 or more bed-rest days (relative risk, 0.68; 95% confidence interval, 0.53-0.87), of 7 or more bed-rest days (0.44; 0.30-0.64), and of 7 or more limited-activity days (0.87; 0.76-0.99). There were no statistically significant differences between treatment groups in the frequency of days of back pain or increases in back-related disability between baseline and study end.

Conclusion: In postmenopausal women with preexisting vertebral fracture, alendronate therapy for 3 years reduced the number of days of bed disability and days of limited activity caused by back pain.

AGGIORNAMENTO DELLA LETTERATURA

Numero 2 - Settembre 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. **Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. BMD-MN Study Group.**
Fogelman I, Ribot C, Smith R et al.
J CLIN ENDOCRINOL METAB, 2000; 85(5):1895-900.
2. **Pamidronate treatment of severe osteogenesis imperfecta in children under 3 years of age.**
Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ et al.
J CLIN ENDOCRINOL METAB, 2000; 85(5):1846-50.
3. **Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women.**
Downs RW Jr, Bell NH, Ettinger MP et al.
J CLIN ENDOCRINOL METAB, 2000; 85(5):1783-8.
4. **Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study.**
Reid DM, Hughes RA, Laan RF et al.
J BONE MINER RES, 2000;15(6):1006-13.
5. **Endocrine therapy for breast cancer.**
Pritchard KI.
ONCOLOGY (HUNTINGT), 2000; 14(4):483-92; DISCUSSION 493, 497-8.
6. **Carcinoma of the breast and hormone replacement therapy for osteoporosis.**
Crawshaw A.
INT J CLIN PRACT, 2000; 54(2):99-103.
7. **Bisphosphonates: safety and efficacy in the treatment and prevention of osteoporosis.**
Greenspan SL, Harris ST, Bone H et al.
AM FAM PHYSICIAN, 2000; 61(9):2731-6.
8. **Idiopathic juvenile osteoporosis.**
Krassas GE.
ANN N Y ACAD SCI, 2000; 900:409-12.
9. **Delayed graft rejection in pre-vascularised corneas after subconjunctival injection of clodronate liposomes.**
Slegers TP, van Rooijen N, van Rij G et al.
CURR EYE RES, 2000; 20(4):322-324.
10. **The intracellular target for the antiresorptive aminobisphosphonate drugs in Dictyostelium discoideum is the enzyme farnesyl diphosphate synthase.**
Grove JE, Brown RJ, Watts DJ.
J BONE MINER RES, 2000; 15(5):971-81.
11. **Growth inhibition and synergistic induction of apoptosis by zoledronate and dexamethasone in human myeloma cell lines.**
Tassone P, Forciniti S, Galea E et al.

- LEUKEMIA, 2000; 14(5):841-4.
12. **Bisphosphonates for steroid induced osteoporosis.**
Homik J, Cranney A, Shea B et al.
COCHRANE DATABASE SYST REV, 2000; 2:CD001347.
 13. **Short- and long-term effects of ibandronate treatment on bone turnover in Paget disease of bone.**
Woitge HW, Oberwittler H, Heichel S et al.
CLIN CHEM, 2000; 46(5):684-90.
 14. **Intermittent oral disodium pamidronate in established osteoporosis: a 2 year double-masked placebo-controlled study of efficacy and safety.**
Ryan PJ, Blake GM, Davie M et al.
OSTEOPOROS INT, 2000; 11(2):171-6.
 15. **Effects of alendronate on bone density in men with primary and secondary osteoporosis.**
Ho YV, Frauman AG, Thomson W et al.
OSTEOPOROS INT, 2000; 11(2):98-101.
 16. **Pain relief with alendronate therapy in a breast cancer patient with bone metastasis.**
Oura S, Sakurai T, Yoshimura G et al.
GAN TO KAGAKU RYOHO, 2000; 27(4):633-7.
JAPANESE.
 17. **Effects of alendronate on bone quality and remodeling in glucocorticoid-induced osteoporosis: a histomorphometric analysis of transiliac biopsies.**
Chavassieux PM, Arlot ME, Roux JP et al.
J BONE MINER RES, 2000; 15(4):754-62.
 18. **Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib.**
Mashiba T, Hirano T, Turner CH et al.
J BONE MINER RES, 2000; 15(4):613-20.
 19. **Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines.**
Senaratne SG, Pirianov G, Mansi JL et al.
BR J CANCER, 2000; 82(8):1459-68.
 20. **Bisphosphonates in the adjuvant treatment of cancer: experimental evidence and first clinical results. International Bone and Cancer Study Group (IBCG).**
Diel IJ, Mundy GR.
BR J CANCER, 2000; 82(8):1381-6. REVIEW.
 21. **Raloxifene: a new choice for treating and preventing osteoporosis.**
Licata AA, Ciaccia AV, Wong M et al.
CLEVE CLIN J MED, 2000; 67(4):273-80. REVIEW.
 22. **Antitumour effects of bisphosphonates: first evidence and possible mechanisms.**
Diel IJ.
DRUGS, 2000; 59(3):391-9.
 23. **Osteoporosis prevention and treatment.**
Sambrook PN, Eisman JA.
MED J AUST, 2000; 172(5):226-9. REVIEW.
 24. **Monostotic fibrous dysplasia of the lumbar spine.**
Avimadje AM, Goupille P, Zerkak D et al.
JOINT BONE SPINE, 2000; 67(1):65-70. REVIEW.
 25. **Mechanisms of action of bisphosphonates on tumor cells and prospects for use in the treatment of malignant osteolysis.**
Clezardin P, Gligorov J, Delmas P.
JOINT BONE SPINE, 2000; 67(1):22-9. REVIEW.
 26. **Serum CrossLaps for monitoring the response in individuals undergoing antiresorptive therapy.**
Christgau S, Bitsch-Jensen O, Hanover Bjarnason N et al.
BONE, 2000; 26(5):505-11.
 27. **Association between histomorphometry and biochemical markers of bone turnover in a longitudinal rat model of parathyroid hormone-related peptide (PTHrP)-mediated tumor osteolysis.**
Juraschek M, Seibel MJ, Woitge HW et al.
BONE, 2000; 26(5):475-83.
 28. **Cyclical etidronate therapy for prevention of postmenopausal bone loss: A 1-year open-label follow-Up study.**
Fogelman I, Herd RJ, Blake GM et al.

- CALCIF TISSUE INT, 2000; 66(5):348-54.
29. **Alendronate in early postmenopausal women: effects on bone mass during long-term treatment and after withdrawal. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group.**
Ravn P, Weiss SR, Rodriguez-Portales JA et al.
J CLIN ENDOCRINOL METAB, 2000; 85(4):1492-7.
30. **Corticosteroid osteoporosis.**
Sambrook PN.
Z RHEUMATOL, 2000; 59 SUPPL 1:45-7. REVIEW.
31. **The diagnosis and management of osteoporosis.**
Baylink DJ.
Z RHEUMATOL, 2000; 59 SUPPL 1:42-4.
32. **Short- and long-term effects of 186Re-1,1-hydroxyethylidene diphosphonate in the treatment of painful bone metastases.**
Sciuto R, Tofani A, Festa A et al.
J NUCL MED, 2000; 41(4):647-54.
33. **Gene expression and immunolocalization of amelogenin in enamel hypoplasia induced by successive injections of bisphosphonate in rat incisors.**
Yamada Y, Fuangtharnthip P, Tamura Y et al.
ARCH ORAL BIOL, 2000; 45(3):207-15.
34. **Intravenous clodronate for acute pain induced by osteoporotic vertebral fracture.**
Rovetta G, Monteforte P, Balestra V.
DRUGS EXP CLIN RES, 2000; 26(1):25-30.
35. **Bisphosphonate conjugation to proteins as a means To impart bone affinity.**
Uludag H, Kousinioris N, Gao T et al.
BIOTECHNOL PROG, 2000; 16(2):258-67.
36. **The effect of etidronate on late development of heterotopic ossification after spinal cord injury.**
Banovac K.
J SPINAL CORD MED, 2000; 23(1):40-4.
37. **Calcitonin versus clodronate in the prevention of ovariectomy-induced osteopenia in rats.**
Rico H, Valencia MJ, Villa LF et al.
CLIN RHEUMATOL, 2000; 19(1):47-50.
38. **Diagnosis and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal toxicity.**
Cappell MS, Schein JR.
GASTROENTEROL CLIN NORTH AM, 2000; 29(1):97-124, VI. REVIEW.
39. **Chronic intravenous aminobisphosphonate therapy increases high-density lipoprotein cholesterol and decreases low-density lipoprotein cholesterol.**
Adami S, Braga V, Guidi G et al.
J BONE MINER RES, 2000; 15(3):599-604.
40. **The effect of alendronate on bone mass after distal forearm fracture.**
van der Poest Clement E, Patka P, Vandormael K et al.
J BONE MINER RES, 2000; 15(3):586-93.
41. **Analysis of bisphosphonates by capillary electrophoresis-electrospray ionization mass spectrometry.**
Huikko K, Kostianinen R
J CHROMATOGR A, 2000; 872(1-2):289-98.
42. **Towards synthetic adrenaline receptors.**
Herm M, Schrader T.
CHEM, 2000; 6(1):47-53.
43. **Primary hyperparathyroidism in a twin pregnancy and review of fetal/maternal calcium homeostasis.**
Haenel LC 4th, Mayfield RK.
AM J MED SCI, 2000; 319(3):191-4. REVIEW.
44. **Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. Alendronate Once-Weekly Study Group.**
Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G et al.
AGING (MILANO), 2000; 12(1):1-12.
45. **Etidronate Therapy in the Treatment and Prevention of Osteoporosis.**
Hanley DA, Ioannidis G, Adachi JD.
J CLIN DENSITOM, 2000; 3(1):79-95.

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	Adachi JD	45-79	D	Davie M	14
	Adami S	39-86		Delmas P	25
	Arlot ME	17		Diel IJ	20
	Avimadje AM	24		Downs RW Jr	3
B	Balestra V	34	E	Eisman JA	23
	Banovac K	36		Ettinger MP	3
	Baylink DJ	31	F	Festa A	32
	Bell NH	3		Fogelman I	1-28-57
	Bishop NJ	2		Forciniti S	11
	Bitsch-Jensen O	26		Frauman AG	15
	Blake GM	14-28-57		Fuangtharnthip P	33
	Boiven C	46	G	Galea E	11
	Bone HG	44-85-86		Gao T	35
	Bone H	7		Giannini S	101
	Braga V	39		Gligorov J	25
	Brown RJ	10		Goupille P	24
	Bullivant BG	46		Greenspan SL	7
C	Cappell MS	38		Grove JE	10
	Chavassieux PM	17		Guidi G	39
	Christgau S	26	H	Haenel LC 4th	43
	Ciaccia AV	21		Hanley DA	45-79
	Clezardin P	25		Hanover Bjarnason N	26
	Cranney A	12		Harris ST	7
	Crawshaw A	6		Heath DA	46
	Crepaldi G	44		Heichel S	13
				Herd RJ	28
				Herm M	42
				Hirano T	18
				Ho YV	15
				Homik J	12
				Hughes RA	4
				Huikko K	41

INDICE PER AUTORE

I	Ioannidis G	45	Sambrook PN	23-30	
J	Juraschek M	27	Schein JR	38	
			Schnitzer T	44	
K	Kostiainen R	41	Schrader T	42	
	Kousinioris N	35	Sciuto R	32	
	Krassas GE	8	Seibel MJ	27	
			Senaratne SG	19	
L	Laan RF	4	Shea B	12	
	Licata AA	21	Slegers TP	9	
			Smith R	1	
M	Mansi JL	19	T	Tamura Y	33
	Mashiba T	18		Tassone P	11
	Mayfield RK	43		Thomson W	15
	Monteforte P	34		Tofani A	32
	Mundy GR	20		Turner CH	18
O	Oberwittler H	13	U	Uludag H	35
	Oura S	16	V	Valencia MJ	37
P	Patka P	40		van Rij G	9
	Pirianov G	19		van der Poest Clement E	40
	Plotkin H	2		van Rooijen N	9-48
	Pritchard KI	5		Vandormael K	40
R	Rauch F	2		Villa LF	37
	Ravn P	29	W	Watts DJ	10
	Reid DM	4		Weiss SR	29
	Ribot C	1		Woitge HW	13-27
	Rico H	37		Wong M	21
	Rodriguez-Portales JA	29	Y	Yamada Y	33
	Roux JP	17		Yoshimura G	16
	Rovetta G	34			
	Ryan PJ	14	Z	Zerkak D	24
S	Sakurai T	16			

CALENDARIO CONGRESSI

22-26 settembre 2000 **Toronto, Canada**
 22th Annual Meeting A.S.B.M.R. - American Society of Bone and Mineral Research
 Segreteria organizzativa: Gruppo Aristeia. Salita di S. Caterina, 4 int. 7, 16123 Genova

4-7 ottobre 2000 **Barcellona, Spagna**
 Fifth World Congress of the OsteoArthritis Research Society International
 Segreteria organizzativa: OARSI 1200, 19th Street NW, Suite 300 Washington DC, 20036 USA - Tel. +1 - 202 - 857 5323, Fax +1 - 202 - 857 1115
 Email: OARSI@dc.sba.com

11-14 ottobre 2000 **Abano Terme, Italia**
 XII Congresso Nazionale della Società Italiana dell'Osteoporosi e delle Malattie Metaboliche dell'Osso
 Segreteria Scientifica: L. Dalle Carbonare, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Università degli Studi di Padova, Policlinico,
 Via Giustiniani, 2, 35128 Padova - Email: boneunit@uxl.unipd.it - Segreteria organizzativa: Centro Italiano Congressi - CIC, Corso
 Trieste, 42, 00198 Roma - Tel. +39 - 06 - 8412673, Fax +39 - 06 - 8412687
 Email: congressi@gruppic.it

23-26 ottobre 2000 **Torino, Italia**
 85° CONGRESSO NAZIONALE S.I.O.T.
 Sede Centro Congressi del Lingotto Segreteria scientifica: Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT), Via di Porta Angelica,
 63, 00193 Roma - Tel. 06-688 09 326, Fax 06-687 52 82 - Segreteria organizzativa: OIC srl, Via A. La Marmora, 24 - 50121 Firenze
 Tel. +39 - 055 - 50351 Fax +39 - 055 - 5001912 Email: oic@dada.it

29 ottobre - 2 novembre 2000 **Philadelphia, Pennsylvania (USA)**
 ACR, 64th Annual Meeting of the American College of Rheumatology
 Segreteria Organizzativa : Amer. Coll. of Rheumatology 1800 Century Place, Suite 250 Atlanta, GA 30345-4300 USA
 Tel. +1 - 404 - 633-3777 Fax +1 - 404 - 633-1870 - Email: acr@rheumatology.org

15-18 novembre 2000 **Milano, Italia**
 37° Congresso Nazionale della Società Italiana di Reumatologia
 Segreteria Organizzativa: ECON srl, Via della Moscova, 16, 20121 Milano - Tel. +39 - 02 - 29005745 Email: econsrl@tin.it

20-22 novembre 2000 **Parigi, Francia**
 13th French Congress on Rheumatology.
 Segreteria organizzativa: Hopital de la Pitie, Mme. Cecen Akala Pavillon Layani 83, blvd. de l hopital F-75651 Paris Cedex 13 France
 Tel. +33 - 01 - 4586 3038 Fax +33 - 01 - 4586 3359 - Email: s.f.rhum@citi2.fr.

23-26 novembre 2000 **Firenze, Italia**
 Società Italiana di Gerontologia e Geriatria - 45° Congresso Nazionale
 Segreteria organizzativa: Società Italiana di Gerontologia e Geriatria - ONLUS. Via GC Vanini, 5, 50129 Firenze.
 Tel. +39 - 055 - 474330, Fax +39 - 055 - 461217 - Email: sigg@fi.nettuno.it URL: http://www.info.fi.it/sigg

15-16 dicembre 2000 **Roma, Italia**
 Approccio Multidisciplinare allo Studio dell'Osteoporosi
 Organising body Accademia Naz. di Medicina Piazza della Vittoria 15-1 I-16121 Genova Italy
 Tel. +39 - 010 - 545 86 11 Fax +39 - 010 - 54 17 61 Email: corsi@accmed.net URL: http://www.accmed.net.