

# BISFOSFONATI

GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

IN QUESTO NUMERO

---

***L'osteoporosi vista da medici e pazienti***

---

***Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women***

---

***Prevalence and determinants of osteoporosis drug prescription among patients with high exposure to glucocorticoid drugs***

---

***Bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption***

VOL. II N° 2  
NOVEMBRE 2001



Gruppo Italiano per lo Studio dei Bisfosfonati

PRESIDENTE

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

VICE PRESIDENTE

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

MEMBRI DEL CONSIGLIO DIRETTIVO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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  
 Responsabile Centro Osteoporosi  
 Istituto di Reumatologia  
 Università di Siena  
 53100 Siena

A CURA DEL GIBIS ONLUS

# COLOPHON

## COMITATO SCIENTIFICO DI REDAZIONE

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

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

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

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

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

DIRETTORE RESPONSABILE  
Bruno Pieroni

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

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

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

STAMPA  
Lineadue, Via Cesare Battisti 380  
Marnate (VA)

COLOPHON .....	1
EDITORIALE:	
L'OSTEOPOROSI VISTA DA MEDICI E PAZIENTI	
L. SARTORI, E. MUSACCHIO .....	3
ABSTRACT	
Sezione A .....	10
Sezione B .....	13
AGGIORNAMENTO DELLA LETTERATURA .....	15
INDICE PER AUTORE .....	21
CALENDARIO CONGRESSI .....	23

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

**Leonardo Sartori,  
Estella Musacchio,  
Clinica Medica I,  
Dipartimento di  
Scienze Mediche  
e Chirurgiche,  
Università degli Studi  
di Padova**

## L'OSTEOPOROSI VISTA DA MEDICI E PAZIENTI

*“Nel riconoscere la globalità dei problemi connessi con l'osteoporosi, l'Organizzazione Mondiale della Sanità individua la necessità di una strategia comune per la prevenzione e il controllo della malattia focalizzata su tre aspetti principali: prevenzione, trattamento e vigilanza” (Gro Harlem Brundtland, Direttore Generale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità)*

In base alla definizione di osteoporosi proposta dall'OMS (osteoporosi per *T-score* (DXA) inferiori a  $-2,5$  DS e osteopenia per *T-score* compresi fra  $-1$  e  $-2,5$  DS), nei Paesi occidentali una parte rilevante della popolazione femminile può essere classificata quale osteopenica già nell'immediata postmenopausa e, a partire dai 60 anni d'età, il 40% delle donne è affetto dalla malattia. Alla nascita, il rischio di incorrere in una frattura osteoporotica nel corso della vita è del 30-40% per le donne e del 10-15% per gli uomini. Ogni anno nell'Unione Europea si registrano circa un milione di fratture osteoporotiche, 400.000 delle quali sono rappresentate da fratture di femore. Nel 30-35% dei casi, le fratture di femore determinano una perdita dell'autosufficienza e quasi il 20% dei fratturati richiederà un'istituzionalizzazione a lungo termine. Le fratture di femore nel breve termine e le vertebrali a lungo termine determinano, inoltre, un aumento della mortalità del 20% superiore a quella dei soggetti di pari sesso ed età non fratturati. Nei Paesi occidentali la mortalità per la sola frattura di femore è superiore a quella per il carcinoma gastrico o pancreatico mentre, per quanto riguarda il sesso femminile, alla nascita il rischio di morire per frattura di femore è uguale a quello di morire per carcinoma mammario.

Negli anni '90, in Italia, il numero annuale di giornate di degenza ospedaliera per fratture di femore sfiorava il milione e mezzo di unità mentre nel Regno Unito l'impatto ospedaliero di queste fratture superava quello di altre malattie a rilevanza sociale quali carcinoma mammario, infarto del miocardio, broncopneumopatia cronica ostruttiva e diabete mellito. Nell'Unione Europea il costo per i soli ricoveri ospedalieri è stimato circa 4,8 miliardi di euro. In Paesi quali la Svezia, particolarmente attenti all'aspetto riabilitativo delle fratture osteoporotiche, si è calcolato che tale approccio abbia un costo 2,5 volte superiore a quello dei ricoveri ospedalieri.

Al di là di questi dati, l'identificazione dell'osteoporosi come un problema medico di rilevanza sociale ed economica è alquanto recente. Ciò deriva in parte dal fatto che le problematiche cliniche legate alla malattia, rappresentate dalle

fratture e dalle relative complicanze, sono massime nelle fasce di età più avanzata. Qualche tempo fa, uno studio basato su un campione randomizzato di oltre 6.000 interviste telefoniche a casalinghe di età superiore ai 40 anni residenti in 17 Paesi europei fra cui l'Italia, rivelava che quasi la metà dei soggetti riteneva che l'osteoporosi fosse indissolubilmente legata all'invecchiamento. Rimuovere il concetto di inevitabilità che tale convinzione comporta, distinguendo fra legame "indissolubile" e associazione "reversibile" con l'invecchiamento avrebbe, sotto ogni punto di vista, un impatto formidabile nella messa a punto di ogni strategia preventiva.

Il momento storico attuale – il decennio in corso è stato dichiarato "Decennio delle Malattie Osteoarticolari" – ci offre inoltre l'opportunità di proiettare tematiche di vasto respiro sociale, quali l'osteoporosi, in un contesto geografico e culturale reso più ampio dall'introduzione della moneta unica europea, con il quale sarà d'ora in avanti obbligatorio confrontarsi, ma nel quale sarà anche più facile individuare possibili soluzioni.

Scopo di questa breve disamina è pertanto quello di individuare, nell'ambito delle problematiche legate alla malattia osteoporotica, momenti nei quali la percezione della malattia e le opportunità educazionali siano particolarmente evidenti.

### *Conoscenza e percezione della malattia*

L'apporto alimentare di calcio è fondamentale per la salute dello scheletro e il suo ruolo è particolarmente critico nella fase dell'adolescenza, quando contribuisce al raggiungimento del picco di massa ossea, e in quella della vecchiaia quando l'assorbimento intestinale di tale elemento è ridotto. Sostanzialmente tutti gli studi sono concordi nel segnalare un inadeguato introito in tutte le fasce di età. Un recente studio osservazionale multicentrico ha stimato che, mediamente, nel 50% della popolazione italiana l'apporto di calcio con la dieta è decisamente carente. È pertanto evidente la necessità di ottimizzare le abitudini alimentari dell'intera popolazione. Concentrarsi sulla sola categoria degli anziani sarebbe infatti riduttivo, ma rivolgersi a un pubblico assai più ampio, incidendo sullo stesso stile di vita della popolazione, richiede un'attenta quanto complessa opera di educazione sensibilizzando soprattutto le famiglie, gli educatori e i politici.

La vitamina D è un elemento critico per i processi di mineralizzazione e la funzionalità muscolare. I suoi valori si riducono progressivamente con l'avanzare dell'età e appaiono strettamente legati tanto all'incremento delle fratture che a quello delle cadute. I livelli plasmatici di vitamina D sono, inoltre, paradossalmente più bassi nella popolazione italiana rispetto a popolazioni di altri Paesi ove, in presenza per esempio di un minor soleggiamento, sia contemplata l'aggiunta di vitamina D in alcuni alimenti. Anche in questo caso si ravvisa la necessità di una "sensibilizzazione" a diversi livelli. Suggestire una prevenzione farmacologica *ad hoc* nei pazienti a rischio è compito del medico, ma cercare di mantenere un'adeguata esposizione alla luce solare e migliorare l'introito alimentare è compito del paziente. La possibilità di aggiungere gli alimenti di vitamina D senza alterarne le qualità organolettiche è invece un sicuro compito istituzionale e sinceramente, vista la praticità, la sicurezza e l'efficacia del provvedimento non si vede come mai non sia stato finora praticato.

Studi retrospettivi hanno ripetutamente suggerito l'utilità della terapia ormonale sostitutiva in termini di massa ossea e della prevenzione delle fratture. A dispetto di ciò, in Italia, la *compliance* al trattamento ormonale è ai livelli più bassi fra i Paesi occidentali. L'impiego della terapia ormonale sostitutiva si riduce inoltre con l'aumentare dell'età, nonostante i dati della letteratura indichino come rappresenti un mezzo di prevenzione efficace anche in età avanzata. È pertanto evidente che una maggiore informazione su questo tema e un'approfondita discussione circa i rischi e i benefici di tale terapia siano auspicabili quanto essenziali.

Esistono, inoltre, problematiche quali l'osteopenia da glucocorticoidi, nelle quali la campagna di sensibilizzazione va indirizzata quasi esclusivamente alla classe medica. L'utilizzo di questi farmaci è associato a un aumento di circa 15 volte del rischio relativo di frattura, aumento che sfiora le 25 volte quando il paziente è una donna in età postmenopausale. È quindi fondamentale utilizzare, ove possibile, la dose minima efficace, ma è oggi anche indispensabile, vista la disponibilità di farmaci antiosteolitici di provata efficacia, effettuare una prevenzione *ad hoc* ove sia necessario l'uso di dosi consistenti di glucocorticoidi per periodi prolungati.

Nelle persone anziane le cadute rappresentano certamente il maggior fattore di rischio per le fratture osteoporotiche. In un recente studio su 3.000 anziani residenti nella regione Veneto abbiamo evidenziato come, dopo i 65 anni di età, oltre il 40% delle donne e il 30% degli uomini riferiva "almeno" una caduta nel corso dell'anno precedente.

Nonostante i farmaci comunemente impiegati nella terapia dell'osteoporosi non abbiano dimostrato alcuna efficacia nella riduzione delle cadute, le possibilità di intervento sono molteplici e articolate. È in questo senso fondamentale conoscere e prevenire i rischi di caduta. È pertanto auspicabile intervenire sull'uso di farmaci (ipnotici, ipotensivi, ipoglicemizzanti, ecc.) direttamente o indirettamente coinvolti nell'aumento del rischio di caduta, rimuovere i "pericoli" ambientali (scarsa illuminazione, ostacoli, pavimenti scivolosi, abbigliamento incongruo, ecc.), utilizzare protettori dell'anca in grado di distribuire su una maggiore superficie l'impatto con il suolo in caso di caduta a terra.

### ***Osteoporosi maschile e fratture vertebrali***

Un altro elemento di questo breve *excursus* sugli elementi educazionali della prevenzione dell'osteoporosi e delle sue complicanze riguarda l'osteoporosi maschile. Per anni l'osteoporosi è rimasta una problematica circoscritta all'universo femminile. Va tuttavia ricordato che una frattura osteoporotica su tre colpisce i maschi e che la mortalità per frattura di femore è 2,5 volte maggiore nell'uomo rispetto alla donna. Anche per l'osteoporosi maschile molti fattori di rischio sono prevenibili e disponiamo attualmente di farmaci di provata efficacia. Quasi il 40% della popolazione maschile non ha mai sentito parlare di osteoporosi e, rispetto a quella femminile, la popolazione maschile ha maggiore difficoltà a identificare i fattori di rischio specifici. Mentre nel sesso femminile la "conoscenza" della malattia si riduce all'aumentare dell'età - a testimonianza di una maggior sensibilità delle donne più giovani agli stimoli educazionali - nell'uomo la scarsa conoscenza è uniformemente diffusa in tutte le fasce d'età.

Un'ulteriore testimonianza della scarsa informazione sull'argomento è data dalle fratture vertebrali. Oltre a rappresentare un evento estremamente grave e

disabilitante, tali fratture configurano un importantissimo fattore di rischio per ulteriori fratture osteoporotiche sia a livello vertebrale sia in altri distretti scheletrici. A dispetto della loro importanza prognostica, meno del 10% dei soggetti con fratture vertebrali è ospedalizzato e la diagnosi clinica è posta in meno del 50% dei casi. Indubbiamente, rispetto a quella di femore, la diagnosi di frattura vertebrale è più complessa, ma l'aprioristica attribuzione di una rachialgia a generiche "patologie degenerative," negando ogni possibile diagnostica specifica, può compromettere in modo sostanziale la prevenzione di nuove fratture e indurre un trattamento spesso inadeguato della sintomatologia clinica.

In questo contesto, una recente indagine intesa a valutare l'accuratezza diagnostica e la congruità delle prescrizioni terapeutiche relative alle fratture vertebrali ha evidenziato risultati sorprendenti. Analizzando circa 1.000 radiografie di donne ospedalizzate d'età superiore ai 60 anni, i referti "ufficiali" riportavano un numero di fratture vertebrali inferiore del 50% (65/132) rispetto a quelle individuate in una successiva lettura effettuata da radiologi "specializzati." Solo il 17% delle fratture effettivamente presenti trovava menzione nella diagnosi alla dimissione e solo al 19% delle pazienti fratturate era prescritto un trattamento specifico. Questi dati, pur riferendosi a un unico studio, evidenziano una serie di incongruenze diagnostico-terapeutiche del tutto inattese. Anche considerando le sole fratture refertate come tali nel corso della prima lettura, appena il 35% (23/65) trovava menzione nei registri ospedalieri, inducendo così una sottostima considerevole del fenomeno nel caso in cui questi dati dovessero essere utilizzati in studi epidemiologici. Volendo poi considerare l'aspetto clinico, solo il 38% di queste pazienti (25/65) era sottoposto a una terapia adeguata.

### *Osteoporosi e informazione*

Un altro esempio di scarsa "sensibilità" della classe medica nei confronti delle tematiche inerenti l'osteoporosi, trova conferma in un'altra indagine effettuata su 1.564 pazienti europei e nord-americani: nel 40-50% dei casi non erano veicolate ai pazienti indicazioni specifiche su temi quali alimentazione, attività fisica e disponibilità di farmaci attivi, e le maggiori fonti di informazione erano invece rappresentate da rotocalchi, trasmissioni televisive e colloqui con conoscenti. Lo stesso studio indicava, inoltre, che se l'85% dei pazienti non aveva mai sentito parlare di osteoporosi prima della diagnosi, la quota di pazienti "disinformati" rimaneva elevata (30%) dopo che la diagnosi era stata posta. È da sottolineare inoltre che quattro medici su cinque ritengono che il candidato ideale alla terapia per l'osteoporosi sia il paziente fratturato negando, pertanto, il ruolo della prevenzione primaria nella terapia dell'osteoporosi e delle fratture a questa associate.

**La percezione del rischio da parte dei pazienti è ancor più difficile da valutare. Non esistono in questo caso dati quali diagnosi o prescrizioni cui fare riferimento. Quella dei pazienti è una popolazione eterogenea, non solo da un punto di vista culturale, ma anche economico e sociale. In uno dei pochi lavori che affrontano il problema dal punto di vista dei pazienti emergeva che oltre il 70% delle donne intervistate identificava l'osteoporosi come una malattia, ma solo la metà era**

**informata sul ruolo della menopausa nella genesi della stessa, mentre oltre un terzo dei soggetti la riteneva una generica infiammazione delle ossa. Scarsa risultava la conoscenza dei fattori di rischio con la sola eccezione del ruolo svolto dall'insufficiente introito di calcio; inoltre solo una paziente su tre riteneva di poter essere personalmente a rischio. Anche quando adeguatamente informate sulle possibili complicanze dell'osteoporosi, solo una percentuale minima delle donne intervistate pensava di rientrare fra i soggetti a rischio. Peraltro, oltre il 70% di queste donne si dichiarava pronto a effettuare un trattamento preventivo se "veramente" affetto dalla malattia. L'80% delle donne intervistate riteneva possibile un miglioramento delle iniziative educative e sollecitava maggiori informazioni su temi quali alimentazione, attività fisica ed efficacia dei farmaci attivi.**

D'altra parte è interessante sottolineare che la percezione della malattia e il grado di "conoscenza" specifica delle donne italiane sono fra i più alti in assoluto. Anche lo sforzo educativo attribuito ai medici italiani è ai primi posti quando confrontato con quanto registrato in altri Paesi.

Da dati recenti risulta che, all'età di 40 anni, il 28% delle donne italiane è già stato sottoposto a una qualche forma di valutazione diagnostica per l'osteoporosi. È peraltro possibile che la disponibilità di densitometri, la promozione del loro impiego e la presenza di centri specializzati siano in qualche modo collegati a questa maggior sensibilizzazione della popolazione italiana anche se, quando corretto per il numero di abitanti, il numero di densitometri in uso in Italia non differisce sostanzialmente dalla media europea. Ciò che è anomalo, in Italia, è l'alto numero di apparecchi a ultrasuoni rispetto a quelli DXA. È quindi possibile che nel nostro Paese intervengano altre realtà (*meeting* G.I.Bis.?) in grado di influenzare favorevolmente le realtà educative.

### *Approccio farmacologico e trattamento*

Passando al tema dell'approccio farmacologico e al trattamento, dobbiamo necessariamente parlare di "trattamento efficace dei soggetti a rischio". Quando, come in un recente studio belga, il calcio è individuato da oltre la metà dei soggetti intervistati quale trattamento di elezione per l'osteoporosi, è lecito sospettare che i messaggi inviati siano in qualche maniera fuorvianti o, quanto meno, mal recepiti. La popolarità di tale trattamento può essere ascritta alla promozione del calcio quale "elemento di salute" effettuata dall'industria casearia. Se, come già accennato, in particolari età della vita (adolescenza, invecchiamento) il ruolo di un adeguato introito di calcio è fondamentale, diverso è sostenere che il solo calcio possa rappresentare un intervento terapeutico efficace. È tuttavia necessario segnalare come, in tutti gli studi clinici, i farmaci attivi siano sempre associati a supplementi di calcio e/o vitamina D.

Per quanto riguarda la percentuale di pazienti osteoporotici attivamente trattati è verosimile che, in Italia, questa si aggiri attorno al 10-15%, con qualche punto percentuale in più ove si includano trattamenti inappropriati o incompleti. In particolare, l'impiego di farmaci per i quali disponiamo del maggior numero di dati clinici è particolarmente inadeguato soprattutto se confrontato con altre forme

di terapia. Costi, *budget* e note CUF hanno certamente influito su questo atteggiamento ma riteniamo che, almeno in qualche circostanza, una valutazione obiettiva e non aprioristica avrebbe forse potuto dare risposte differenti.

Parte del problema è dovuta al fatto che porre diagnosi di osteoporosi è ancora relativamente complesso e non paragonabile, per semplicità e praticità di esecuzione, a quanto si verifica in altre malattie a carattere sociale per le quali esistono parametri di riferimento univoci (glicemia/diabete, colesterolemia/ipercolesterolemie, pressione arteriosa/ictus, ecc.). L'impiego dei parametri biumorali di rimodellamento osseo non ha ancora una precisa collocazione clinica così come non è ancora standardizzato l'uso di metodiche densitometriche alternative alla DXA quali quelle a ultrasoni. È stato inoltre dimostrato che tra i fattori che influenzano l'esecuzione di un'indagine densitometrica, l'educazione in senso lato, la consapevolezza del rischio di malattia, l'indicazione del medico curante, i costi e l'accessibilità all'indagine stessa svolgono un ruolo principale.

### *Conclusioni*

La prevenzione è, sia per il paziente che per il medico, un concetto ancora difficile (trattiamo ora il paziente per prevenire un evento che, in una percentuale significativa dei casi, "potrebbe" manifestarsi fra 5-10 anni!) ma che, in ogni caso, passa attraverso l'educazione e la sensibilizzazione dei diversi protagonisti. Non è semplice convincere un medico di medicina generale a scegliere la strada della prevenzione in un contesto di messaggi contraddittori e budget finanziari limitati. È difficile mantenere la *compliance* al trattamento se il paziente non è convinto e motivato e una procedura semplice e praticabile determinerà, nell'insieme, risultati migliori di una procedura potenzialmente più efficace ma complessa.

Nel 1998, un comitato di esperti nominato dalla Commissione europea al fine di individuare le problematiche epidemiologiche, patogenetiche e cliniche legate all'osteoporosi, concludeva i propri lavori con un documento di otto punti il primo dei quali affermava: "La Commissione europea, i governi dei quindici Stati membri e in particolare i responsabili delle strategie e i politici dei vari Stati membri, dovrebbero porsi come obiettivo prioritario in materia sanitaria la prevenzione dell'osteoporosi e la promozione di campagne per la sensibilizzazione del pubblico. La prevenzione dell'osteoporosi dovrebbe assumere un ruolo di primaria importanza nella promozione della salute, nell'istruzione e nella formazione del personale sanitario".

## Bibliografia

- Begerow B, Pfeifer M, Pospeschill M, Scholz M, Schlotthauer T, Lazarescu A, Pollaehne W, Minne HW. Time since vertebral fracture: an important variable concerning quality of life in patients with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 10: 26-33.
- BMRB International. The silent thief: the voice of the osteoporosis patient. A 17 Country study. *Second Worldwide Conference of Patient Societies, Noordwijk, Netherlands, September, 1996.*
- Compston JE, Papapoulos SE, Blanchard F, on behalf of a Working Party from the European Union Members States. Report on osteoporosis in the European Community: current status and recommendations for the future. *Osteoporosis Int* 1998; 8: 531-534.
- Delmas PD. Do we need to change the WHO definition of osteoporosis? *Osteoporos Int* 2000; 11: 189-91.
- Delmas PD, Anderson M. Launch of the bone and joint decade 2000-2010. *Osteoporos Int* 2000; 11: 95-7.
- Delmas PD, Fraser M. Strong bones in later life: luxury or necessity? *Bull World Health Organ* 1999; 77: 416-22.
- Genant HK, Cooper C, Poor G, Reid I, Ehrlich G, Kanis J, Nordin BE, Barrett-Connor E, Black D, Bonjour JP, Dawson-Hughes B, Delmas PD, Dequeker J, Ragi Eis S, Gennari C, Johnell O, Johnston CC Jr, Lau EM, Liberman UA, Lindsay R, Martin TJ, Masri B, Mautalen CA, Meunier PJ, Khaltayev N, et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 10: 259-64.
- Gordon Simmons Research Group. European Osteoporosis Study. *First Worldwide Conference of Osteoporosis Patient Societies, Bath, UK, June, 1995.*
- Heinegard D, Johnell O, Lidgren L, Nilsson O, Rydevik B, Wollheim F, Akesson K. The Bone and Joint Decade 2000-2010. *Acta Orthop Scand.* 1998; 69: 219-20.
- International Osteoporosis Foundation: 2000 International Survey.
- Johnell O, Gullberg B, Allander E, Kanis JA. The apparent incidence of hip fracture in Europe: a study of national register sources. MEDOS Study Group. *Osteoporos Int* 1992; 2: 298-302.
- Johnell O, Kanis J, Gullberg G. Mortality, morbidity, and assessment of fracture risk in male osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2001; 69:182-4.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Mellstrom D. Diagnosis of osteoporosis and fracture threshold in men. *Calcif Tissue Int.* 2001; 69: 218-21.
- Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12: 417-27.
- Melton LJ 3rd, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1005-10.
- Minicuci N, Maggi S, Sartori L. Incidenza della frattura del femore: comparazioni internazionali. *Giorn Geront.* 1997; 45: 871-878.
- O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996 Jul; 11(7):1010-8.
- Phillipov G, Phillips PJ, Leach G, Taylor AW. Public perceptions and self-reported prevalence of osteoporosis in South Australia. *Osteoporos Int* 1998; 8: 552-6.
- Rozenberg S, Twagirayezu P, Paesmans M, Ham H. Perception of osteoporosis by Belgian women who work in a university hospital. *Osteoporos Int* 1999; 10: 312-5.
- Sartori L, Musacchio E, Baggio G, Manzato E, Crepaldi G. The multifunctional role of vitamin D in the elderly population of the PRO.V.A. study. *J Bone Min Res* 2001; 16: S1: 397.

# ABSTRACT

## SEZIONE A

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

***Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women***

*Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J et al.*

*Ludwig Boltzmann Institute of Osteology, Fourth Medical Department, Hanusch Krankenhaus and Unfallkrankenhaus Meidling, Vienna, Austria*

BONE 2001; 29 (2): 185-91

The strength of bone is correlated with bone mass but is also influenced significantly by other factors such as structural properties of the matrix (e.g., collagen mutations) and the mineral. Changes at all levels of this organization could contribute to fracture risk. We investigated the effects of alendronate (Aln) treatment on the density of mineralization and the ultrastructure of the mineral/collagen composite, size and habitus of mineral particles in iliac cancellous bone, as well as on the porosity of iliac cortical bone from postmenopausal osteoporotic women. Twenty-four transiliac bone biopsies from Phase III Aln (10 mg/day) trials (placebo and Aln after 2 and 3 years of treatment, n = 6 per group) were studied. The mineral structure was investigated by quantitative backscattered electron imaging (qBEI) and by scanning small-angle X-ray scattering (scanning-SAXS). qBEI histograms reflect the bone mineralization density distribution (BMDD), whereas SAXS patterns characterize the size and arrangement of the mineral particles in bone. We found that: (i) the relative calcium content of osteoporotic bone was significantly lower than that of data-base controls; (ii) mineralization was significantly higher and more uniform after Aln treatment; (iii) size and habitus of the mineral particles was not different between placebo and Aln-treated groups; and (iv) the porosity of cortical bone was reduced significantly by Aln treatment. We conclude that Aln treatment increases the degree and

## COMMENTO EDITORIALE

Il meccanismo attraverso il quale i bisfosfonati migliorano la resistenza meccanica del tessuto osseo viene oggi ridiscusso alla luce di alcune recenti osservazioni. Bovin et al (Bone 1999) presso il laboratorio del prof Meunier di Lione ha dimostrato che la terapia con bisfosfonati non è in grado di aumentare il TBV% (Trabecular Bone Volume %) dell'osso spugnoso e che l'osservato incremento dei valori di BMD dopo bisfosfonati dovrebbe essere ascritto interamente all'aumento del grado di mineralizzazione del tessuto osseo esistente. Da più trials clinici dei bisfosfonati è emerso che la prevenzione del rischio di frattura è molto precoce, esprimendosi interamente già dopo 6-12 mesi, addirittura prima del raggiungimento di significativi aumenti della BMD. Queste due osservazioni hanno fatto ritenere che l'effetto dei bisfosfonati (e verosimilmente anche di estrogeni e SERMs) si esprima per la semplice soppressione del turnover osseo che si consegue già entro poche settimane dall'avvio della terapia. Questa ipotesi risulta attraente per il rischio di frattura vertebrale, ma non può spiegare l'effetto sul rischio di fratture non-vertebrali, significativo solo utilizzando i farmaci più potenti ed in grado di aumentare la massa ossea in maniera più marcata dopo molti mesi di terapia. Roschger et al hanno evidenziato che la terapia con alendronato è in grado di migliorare le caratteristiche del tessuto osseo corticale, un effetto che si rende manifesto solo dopo terapia molto protratta e che può spiegare il marcato effetto dell'alendronato sul rischio di fratture non vertebrali.

uniformity of bone matrix mineralization without affecting the size and habitus of the mineral crystals. It also decreases the porosity of the corticalis. Together these effects may contribute to the observed reduction in fractures.

***Prevalence and determinants of osteoporosis drug prescription among patients with high exposure to glucocorticoid drugs***

*Ettinger B, Chidambaran P, Pressman A*  
*Division of Research, Kaiser Permanente Medical Care Program,*  
*3505 Broadway, 7th floor, Oakland, CA 94611-5714, USA*  
 AM J MANAG CARE 2001; 7 (6): 597-605

**Objective:** To investigate use of osteoporosis drugs among patients with high exposure to glucocorticoid drugs.

**Study design:** Retrospective review of pharmacy records.

**Methods:** We identified patients aged  $\geq 20$  years who received prescriptions for  $\geq 2$  g of prednisone (or equivalent) during any 12-month period between January 1, 1998, and December 31, 1999, and who initiated use of osteoporosis-specific drugs (alendronate sodium, etidronate disodium, and calcitonin) during that period.

**Results:** Among 8807 patients who met study criteria, 772 (8.8%) received prescriptions for osteoporosis drugs. Prevalence of osteoporosis drug prescriptions increased linearly during the study and differed markedly by patient sex, age, and exposure to glucocorticoid drugs. Osteoporosis drugs were prescribed for 16.3% of women aged  $\geq 65$  years, for 6.1% of women aged  $< 50$  years, for 6.5% of men aged  $\geq 65$  years, and for 2.2% of men aged  $< 50$  years. Higher glucocorticoid exposure was also associated with higher rate of osteoporosis drug prescription (11.2% of patients exposed to  $> 4$  g/y and 5.6% exposed to 2 to 3 g/y received such therapies). Osteoporosis drugs were 50% more likely to be prescribed by clinicians who prescribed glucocorticoid drugs to  $> 18$  patients than by providers who prescribed glucocorticoid drugs to  $< 4$  patients.

**Conclusions:** Despite ready availability of bone-specific osteoporosis drugs, few patients with high exposure to glucocorticoid drugs received such therapy. Likelihood of an osteoporosis drug being prescribed for such patients strongly depends on patient sex, age, and exposure to glucocorticoid drugs and on level of practitioner experience in prescribing glucocorticoid drugs.

***Bisphosphonates alendronate and ibandronate inhibit artery calcification at doses comparable to those that inhibit bone resorption***

*Price PA, Faus SA, Williamson MK*  
*Department of Biology, University of California, San Diego, La*  
*Jolla 92093-0368, USA*  
 ARTERIOSCLER THROMB VASC BIOL 2001; 21 (5): 817-24

The present experiments were carried out to test the

COMMENTO EDITORIALE

La terapia cortisonica cronica si associa ad un elevato rischio di frattura. Nei gruppi di controllo di trias clinici in donne in menopausa in trattamento cortisonico l'incidenza di fratture vertebrali è stata circa del 30% l'anno, nonostante la somministrazione di calcio e vitamina D. In questi stessi studi veniva dimostrato che la somministrazione di alendronato e risedronato è in grado di ridurre questo rischio del 60-80%. L'indagine di Ettinger et al conferma che la consapevolezza sia del rischio di frattura in corso di terapia corticosteroidica che della possibilità di prevenirla è scarso se solo il 16.3% di donne anziane in terapia cortisonica riceveva in USA un qualche trattamento farmacologico per l'osteoporosi. In realtà alla luce delle attuali conoscenze ciò si configura come un chiaro esempio di "malpractice" o "malasanità".

COMMENTO EDITORIALE

In questo studio si dimostra che i bisfosfonati alendronato e ibandronato a dosi comunemente utilizzate per la terapia dell'osteoporosi sono in grado di prevenire le calcificazioni vascolari in uno specifico modello animale. Il meccanismo d'azione non è sicuramente di tipo chimico-fisico e risulta quindi poco intelligibile considerando che le caratteristiche farmaco-dinamiche dei bisfosfonati lasciano ben poco

hypothesis that artery calcification is linked to bone resorption by determining whether the selective inhibition of bone resorption with the bisphosphonates alendronate and ibandronate will inhibit artery calcification. Artery calcification was first induced by treatment of 42-day-old male rats with warfarin, a procedure that inhibits the gamma-carboxylation of matrix Gla protein and has been shown to cause extensive calcification of the artery media within 2 weeks. These experiments revealed that ibandronate (0.05 mg. kg<sup>-1</sup>. d<sup>-1</sup>) and alendronate (0.1 mg x kg<sup>-1</sup> x d<sup>-1</sup>) completely inhibited calcification of all arteries and heart valves examined after 2 and 4 weeks of warfarin treatment. A 10-fold lower dose of alendronate reduced artery calcification by 50% (P<0.005). These bisphosphonate doses are comparable to those that inhibit bone resorption in rats of this age. More rapid artery calcification was induced by treatment with warfarin together with high doses of vitamin D, a procedure that causes extensive artery calcification by 84 hours. Alendronate and ibandronate again completely inhibited calcification of all arteries and heart valves examined. The subcutaneous doses of alendronate and ibandronate necessary to inhibit artery calcification are comparable to the daily subcutaneous doses of these drugs that have previously been shown to inhibit bone resorption in rats of the same age, with 50% inhibition of artery calcification at 20 microg alendronate x kg<sup>-1</sup> x d<sup>-1</sup> and at 1 microg ibandronate x kg<sup>-1</sup> x d<sup>-1</sup> x Bisphosphonate treatment did not affect serum calcium and phosphate, and so the inhibition of artery calcification cannot be due to a simple lowering of the serum calcium phosphate ion product. We conclude that bisphosphonates inhibit the calcification of arteries and heart valves at doses comparable to the doses that inhibit bone resorption. These results support the hypothesis that artery calcification is linked to bone resorption. The mechanism of this linkage remains to be established, however, and an alternative explanation for the present results is also considered.

spazio per un effetto su cellule diverse da quelle ossee. A parte le prospettive clinico-applicative che questo studio apre, va ammesso che le nostre conoscenze su farmacodinamica e meccanismo d'azione dei bisfosfonati rimane ancora approssimativo.

SEZIONE B

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

**Vgamma2Vdelta2 T-cell receptor-mediated recognition of aminobisphosphonates**

*Das H, Wang L, Kamath A et al. Lymphocyte Biology Section, Division of Rheumatology, Immunology, and Allergy, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, (USA)*

BLOOD 2001; 98(5): 1616-8

Aminobisphosphonates, potent derivatives of bisphosphonates, are frequently used for the treatment of conditions such as osteoporosis and bone metastases that are characterized by excessive osteoclastic bone resorption. Using T-cell receptor (TCR) transfer studies, we show that recognition of antigenic aminobisphosphonates that are known to stimulate human gamma2Vdelta2 T cells in vitro and in vivo (potency: risedronate > alendronate > pamidronate) requires expression of the Vgamma2Vdelta2 TCR and is thus Vgamma2Vdelta2 TCR-dependent. Myeloma cells or monocytes pulsed with risedronate and then washed rendered these target cells sensitive to lysis by a Vgamma2Vdelta2 T-cell clone or cell line. These results suggest that Vgamma2Vdelta2 TCR-dependent recognition leading to direct cytolysis of aminobisphosphonate-sensitized osteoclast or tumor targets may be a mechanism whereby aminobisphosphonate treatment of cancers metastatic to bone

decreases osteoclastic activity and tumor burden and also may account for the decreased osteoclastic activity associated with successful treatment of osteoporosis.

**Effect of topical alendronate on root resorption of dried replanted dog teeth**

*Levin L, Bryson EC, Caplan D et al. Department of Endodontics, School of Dentistry, University of North Carolina at Chapel Hill, 27599-7450, USA*

DENT TRAUMATOL 2001; 17(3): 120-6

Alendronate (ALN) is a third generation bisphosphonate with demonstrated osteoclast inhibitory activity that may slow down the resorptive process after severe traumatic injuries. Eighty-two premolar roots of five mongrel dogs were endodontically treated and restored, extracted and treated as follows: 70 roots were bench dried for either 40 or 60 min. Thirty-eight of these roots were then soaked for 5 min in a 1 mM solution of ALN in Hanks' Balanced Salt Solution (HBSS) and replanted. Thirty-two roots were soaked for 5 min in HBSS and replanted. In the remaining 12 roots which were not exposed to the bench drying procedure, a 0.5 mM deep lingual mid-root cemental defect was made. Six of these roots were soaked in a 1 mM solution of ALN in HBSS for 5 min and replanted. The other six roots were soaked for 5 min in HBSS and replanted. Historical negative and positive controls were used from similarly treated teeth in our previous studies. After 4 months the dogs were killed and the roots prepared for histological evaluation. Five-microm-thick cross-sections of the root and surrounding tissue taken every 70 microm were evaluated for

healing according to the criteria of Andreasen. In the 12 roots with cemental defects, healing with cementum of the damaged root surface was evaluated. In addition, residual root mass was also measured to determine the extent of root structure loss for each soaking method. Cemental healing took place in all 12 artificially damaged roots, indicating that these soaking media did not inhibit cementogenesis. The alendronate-soaked roots had statistically significantly more healing than the roots soaked in HBSS without alendronate. This improvement in healing was seen in all dogs except one and in all teeth except the first premolar. Soaking in alendronate also resulted in significantly less loss in root mass due to resorption compared to those teeth soaked in HBSS without alendronate.

**Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles**

*Mashiba T, Turner CH, Hirano T et al. Anatomy and Cell Biology, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN 46202, USA*

BONE 2001 MAY; 28(5) :524-31

We recently demonstrated that suppression of bone remodeling allows microdamage to accumulate, leading to reduced bone toughness in the rib cortex of dogs. This study evaluates the effects of reduced bone turnover produced by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties at clinically relevant skeletal sites in the same dogs. Thirty-six female beagles, 1-2 years old, were divided into three groups. The control group was treated

daily for 12 months with saline vehicle (CNT). The remaining two groups were treated daily with risedronate at a dose of 0.5 mg/kg per day (RIS), or alendronate at 1.0 mg/kg per day (ALN) orally. The doses of these bisphosphonates were six times the clinical doses approved for treatment of osteoporosis in humans. After killing, the L-1 vertebra was scanned by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), and the L-2 vertebra and right ilium were assigned to histomorphometry. The L-3 vertebra, left ilium, Th-2 spinous process, and right femoral neck were used for microdamage analysis. The L-4 vertebra and Th-1 spinous process were mechanically tested to failure in compression and shear, respectively. One year treatment with risedronate or alendronate significantly suppressed trabecular remodeling in vertebrae (RIS 90%, ALN 95%) and ilium (RIS 76%, ALN 90%) without impairment of mineralization, and significantly increased microdamage accumulation in all skeletal sites measured. Trabecular bone volume and vertebral strength increased significantly following 12 month treatment. However, normalized toughness of the L-4 vertebra was reduced by 21% in both RIS ( $p = 0.06$ ) and ALN ( $p = 0.05$ ) groups. When the two bisphosphonate groups were

pooled in a post hoc fashion for analysis, this reduction in toughness reached statistical significance ( $p = 0.02$ ). This study demonstrates that suppression of trabecular bone turnover by high doses of bisphosphonates is associated with increased vertebral strength, even though there is significant microdamage accumulation and a reduction in the intrinsic energy absorption capacity of trabecular bone.

**Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation**

*Grotz W, Nagel C, Poeschel D et al. Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, University Hospital, Albert-Ludwigs-University, Hugstetter Strasse 55, D-79106 Freiburg, Germany*

J AM SOC NEPHROL 2001; 12(7): 1530-7

Severe osteoporosis frequently is observed after organ transplantation. In kidney transplantation, it adds to pre-existing renal bone disease and strategies to prevent osteoporosis are not established. Eighty kidney recipients were included in a randomized controlled prospective intervention trial. Treated patients ( $n = 40$ ) received an injection of ibandronate, a bisphosphonate, immediately before and at 3, 6, and 9 mo after transplantation.

The primary outcome measured was the change in bone mineral density. Secondary measures included graft outcome, spinal deformities, fracture rate, body height, and hormonal and metabolic data. Loss of spongy and cortical bone after transplantation was prevented by ibandronate. Changes of bone mineral density (ibandronate versus controls) were as follows: lumbar spine,  $-0.9 \pm 6.1\%$  versus  $-6.5 \pm 5.4\%$  ( $P < 0.0001$ ); femoral neck,  $+0.5 \pm 5.2\%$  versus  $-7.7 \pm 6.5\%$  ( $P < 0.0001$ ); and midfemoral shaft,  $+2.7 \pm 12.2\%$  versus  $-4.0 \pm 10.9\%$  ( $P = 0.024$ ). Fewer spinal deformities developed with ibandronate (7 patients with 7 deformities versus 12 patients with 23 deformities;  $P = 0.047$ ). Loss of body height was  $0.5 \pm 1.0$  cm versus  $1.1 \pm 1.0$  cm in control subjects ( $P = 0.040$ ). Two bone fractures occurred in each group. There were fewer acute rejection episodes with ibandronate (11 versus 22;  $P = 0.009$ ). Graft function after 1 yr was comparable. Bone loss, spinal deformation, and loss of body height during the first year after kidney transplantation are prevented by injection of ibandronate at intervals of 3 mo. The smaller number of rejection episodes of the ibandronate-treated group should be confirmed and its mechanism should be explored in additional studies.

# AGGIORNAMENTO DELLA LETTERATURA

Numero 2 - Novembre 2001

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. **New possibilities for diagnosis and treatment of osteoporosis.**  
*Miller PD*  
*INT J FERTIL WOMENS MED 2001; 46(4):215-21*
2. **Isoprenoid biosynthesis. metabolite profiling of peppermint oil gland secretory cells and application to herbicide target analysis.**  
*Lange BM, Ketchum RE, Croteau RB*  
*PLANT PHYSIOL 2001; 127(1):305-14*
3. **Bisphosphonate therapy for Paget's disease in a patient with hypoparathyroidism: profound hypocalcemia, rapid response, and prolonged remission.**  
*Stuckey BG, Lim EM, Kent GN et al.*  
*J BONE MINER RES 2001; 6(9):1719-23*
4. **Alendronate does not interfere with (99m)tc-methylene diphosphonate bone scanning.**  
*Carrasquillo JA, Whatley M, Dyer V et al.*  
*J NUCL MED 2001; 42(9):1359-63*
5. **Effect of 17beta-estradiol or alendronate on the bone densitometry, bone histomorphometry and bone metabolism of ovariectomized rats.**  
*Da Paz LH, De Falco V, Teng NC et al.*  
*BRAZ J MED BIOL RES 2001; 34(8):1015-22*
6. **Male osteoporosis associated with longterm cyproterone treatment.**  
*Vasireddy S, Swinson DR*  
*J RHEUMATOL 2001; 28(7):1702-3*
7. **Why do older women discontinue hormone replacement therapy?**  
*Regan MM, Emond SK, Attardo MJ et al.*  
*J WOMENS HEALTH GEND BASED MED 2001 MAY; 10(4):343-50*
8. **Additional beneficial effects of alendronate in growth hormone (GH)-deficient adults with osteoporosis receiving long-term recombinant human GH replacement therapy: a randomized controlled trial.**  
*Biermasz NR, Hamdy NA, Janssen YJ et al.*  
*J CLIN ENDOCRINOL METAB 2001 JUL; 86(7):3079-85*
9. **Bisphosphonates Are Potent Inhibitors of Trypanosoma cruzi Farnesyl Pyrophosphate Synthase.**  
*Montalvetti A, Bailey BN, Martin MB et al.*  
*J BIOL CHEM 2001 SEP 7; 276(36):33930-7*
10. **The use of scintigraphy to demonstrate the rapid esophageal transit of the oval film-coated placebo risedronate tablet compared to a round uncoated placebo tablet when administered with minimal volumes of water.**  
*Perkins AC, Wilson CG, Frier M et al.*  
*INT J PHARM 2001 JUL 17; 222(2):295-303*
11. **Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro.**  
*Benford HL, McGowan NW, Helfrich MH et al.*  
*BONE 2001 MAY; 28(5):465-73*
12. **New insight into calcinosis of juvenile dermatomyositis: a study of composition and treatment.**  
*Mukamel M, Horev G, Mimouni M*  
*J PEDIATR 2001 MAY; 138(5):763-6*

13. **What is the impact of osteoporosis education and bone mineral density testing for postmenopausal women in a managed care setting?**  
*Rolnick SJ, Kopher R, Jackson J et al.*  
MENOPAUSE 2001 SUMMER; 8(2):141-8
14. **The use of a whole body index with bone scintigraphy to monitor the response to therapy in Paget's disease.**  
*Griffith K, Pearson D, Parker C et al.*  
NUCL MED COMMUN 2001 OCT; 22(10):1069-75
15. **Osteoporosis.**  
*Cimaz R, Biggioggero M.*  
CURR RHEUMATOL REP 2001 OCT; 3(5):365-70
16. **Recent advances in multifactorial regulation of vascular calcification.**  
*Tintut Y, Demer LL*  
CURR OPIN LIPIDOL 2001 OCT; 12(5):555-60
17. **Adjunctive agents in the management of chronic pain.**  
*Guay DR*  
PHARMACOTHERAPY 2001 SEP; 21(9):1070-81
18. **Hypocalcemic and normocalcemic hyperparathyroidism in patients with advanced prostatic cancer.**  
*Murray RM, Grill V, Crinis N et al.*  
J CLIN ENDOCRINOL METAB 2001 SEP; 86(9):4133-8
19. **Bisphosphonates in oncology: Breast cancer and beyond.**  
*Tripathy D*  
SEMIN ONCOL 2001 AUG; 28(4 SUPPL 11):86-91
20. **Adjuvant bisphosphonate therapy: The future.**  
*Paterson AH*  
SEMIN ONCOL 2001 AUG; 28(4 SUPPL 11):81-5
21. **How are bisphosphonates used today in breast cancer clinical practice?**  
*Van Poznak C*  
SEMIN ONCOL 2001 AUG; 28(4 SUPPL 11):69-74
22. **Pharmacoeconomic issues in bisphosphonate treatment of metastatic bone disease.**  
*Hillner BE*  
SEMIN ONCOL 2001 AUG; 28(4 SUPPL 11):64-8
23. **Metastatic bone disease in breast cancer: The patient's perspective.**  
*Perez EA*  
SEMIN ONCOL 2001 AUG; 28(4 SUPPL 11):60-3
24. **Dosing regimens and main adverse events of bisphosphonates.**  
*Body JJ*  
SEMIN ONCOL 2001 AUG; 28(4 SUPPL 11):49-53
25. **Factors influencing the role of bisphosphonates in breast cancer management.**  
*Chlebowski RT*  
SEMIN ONCOL 2001 AUG; 28(4 SUPPL 11):42-8
26. **Should bisphosphonates be the treatment of choice for metastatic bone disease?**  
*Coleman RE*  
SEMIN ONCOL 2001 AUG; 28(4 SUPPL 11):35-41
27. **Bone metastases: Approaches to management.**  
*Janjan N*  
SEMIN ONCOL 2001 AUG; 28(4 SUPPL 11):28-34
28. **Analysis of skeletal-related events in breast cancer and response to therapy.**  
*Lorusso P*  
SEMIN ONCOL 2001 AUG; 28(4 SUPPL 11):22-7
29. **Studies in Paget's disease and their relevance to oncology**  
*Roodman GD*  
SEMIN ONCOL 2001 AUG; 28(4 SUPPL 11):15-21
30. **Preclinical models of bone metastases.**  
*Mundy G*  
SEMIN ONCOL 2001 AUG; 28(4 SUPPL 11):2-8
31. **Molecular therapy for multiple myeloma.**  
*Martinelli G, Tosi P, Ottaviani E et al.*  
HAEMATOLOGICA 2001 SEP; 86(9):908-17
32. **Bisphosphonate derivatized polyurethanes resist calcification.**  
*Alferiev I, Vyavahare N, Song C et al.*  
BIOMATERIALS 2001 OCT; 22(19):2683-93
33. **Effects of a bisphosphonate on the expression of bone specific genes after autogenous free bone grafting in rats.**  
*Myoung H, Park JY, Choung PH*  
J PERIODONTAL RES 2001 AUG; 36(4):244-51
34. **Hormone replacement therapy in postmenopausal women: utilization of health care resources by new users.**  
*Thorp JM Jr, Gavin NI, Ohsfeldt RL*  
AM J OBSTET GYNECOL 2001 AUG; 185(2):318-26
35. **Pamidronate decreases tumor-induced osteoclastogenesis in osteopetrotic mice.**  
*Clohisy DR, O'Keefe PF, Ramnaraine ML*  
J ORTHOP RES 2001 JUL; 19(4):554-8

- 36. Catabolic and anabolic signals in bone: therapeutic implications.**  
*Papapoulos SE*  
CURR OPIN CLIN NUTR METAB CARE 2001 MAY; 4(3):191-6
- 37. Effects of low-dose, noncytotoxic, intraarticular liposomal clodronate on development of erosions and proteoglycan loss in established antigen-induced arthritis in rabbits.**  
*Ceponis A, Waris E, Monkkonen J et al.*  
ARTHRITIS RHEUM 2001 AUG; 44(8):1908-16
- 38. Osteoporosis due to androgen deprivation therapy in men with prostate cancer.**  
*Daniell HW*  
UROLOGY 2001 AUG; 58(2 SUPPL 1):101-6
- 39. The effects of MMP inhibitors on human salivary MMP activity and caries progression in rats.**  
*Sulkala M, Wahlgren J, Larmas M et al.*  
J DENT RES 2001 JUN; 80(6):1545-9
- 40. Adjuvant chemotherapy for breast cancer: an update.**  
*Tan AR, Swain SM*  
SEMIN ONCOL 2001 AUG; 28(4):359-76
- 41. Osteoporosis in children and adolescent girls: case report of idiopathic juvenile osteoporosis and review of the literature.**  
*Kauffman RP, Overton TH, Shiflett M et al.*  
OBSTET GYNECOL SURV 2001 AUG; 56(8):492-504
- 42. Glucocorticoid-induced osteoporosis.**  
*Kumar R*  
CURR OPIN NEPHROL HYPERTENS 2001 SEP; 10(5):589-95
- 43. Bisphosphonates in renal osteodystrophy.**  
*Fan SL, Cunningham J*  
CURR OPIN NEPHROL HYPERTENS 2001 SEP; 10(5):581-8
- 44. Myeloma bone disease.**  
*Callander NS, Roodman GD*  
SEMIN HEMATOL 2001 JUL; 38(3):276-85
- 45. How to prevent fractures in the individual with osteoporosis.**  
*Javaid MK, Cooper C*  
BEST PRACT RES CLIN RHEUMATOL 2001 JUL; 15(3):497-515
- 46. (99m)Tc-interleukin-8 for imaging acute osteomyelitis.**  
*Gratz S, Rennen HJ, Boerman OC et al.*  
J NUCL MED 2001 AUG; 42(8):1257-64
- 47. General and oral aspects of osteoporosis: a review.**  
*von Wowern N*  
CLIN ORAL INVESTIG 2001 JUN; 5(2):71-82
- 48. Bone mineral density response to long-term bisphosphonate therapy in fibrous dysplasia.**  
*Parisi MS, Oliveri MB, Mautalen CA*  
J CLIN DENSITOM 2001 SUMMER; 4(2):167-72
- 49. Value of Tc-99m sestamibi scintigraphy in the detection of bone lesions in multiple myeloma: comparison with Tc-99m methylene diphosphonate.**  
*Alexandrakis MG, Kyriakou DS, Passam F et al.*  
ANN HEMATOL 2001 JUN; 80(6):349-53
- 50. Hypercalcemia mediated by parathyroid hormone-related protein as an early manifestation of pancreatic adenocarcinoma metastasis: a case report.**  
*Rasnake MS, Glanton C, Ornstein D et al.*  
AM J CLIN ONCOL 2001 AUG; 24(4):416-7
- 51. Osteogenesis imperfecta at the beginning of bone and joint decade.**  
*Primorac D, Rowe DW, Mottes M et al.*  
CROAT MED J 2001 AUG; 42(4):392-414
- 52. Injury to the origin of the gastrocnemius muscle as a possible cause of lameness in four horses.**  
*Swor TM, Schneider RK, Ross MW et al.*  
J AM VET MED ASSOC 2001 JUL 15; 219(2):215-9
- 53. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update.**  
*American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis.*  
ARTHRITIS RHEUM 2001 JUL; 44(7):1496-503
- 54. Relationship between physicochemical and osteotropic properties of bisphosphonic derivatives: rational design for osteotropic drug delivery system (ODDS).**  
*Hirabayashi H, Sawamoto T, Fujisaki J et al.*  
PHARM RES 2001 MAY; 18(5):646-51
- 55. Posttransplant bone disease: a case illustrating dramatic improvements in bone density with vitamin D replacement therapy.**  
*Dhingra RK, Sprague SM, Ojo AO et al.*  
TRANSPLANTATION 2001 JUN 27; 71(12):1856-9

56. **Safety and efficacy of bisphosphonates beyond 24 months in cancer patients.**  
*Ali SM, Esteve FJ, Hortobagyi G et al.*  
*J CLIN ONCOL* 2001 JUL 15; 19(14):3434-7
57. **Hypercalcaemia of malignancy: an undiagnosed and undertreated disease.**  
*Lamy O, Jenzer-Closuit A, Burckhardt P*  
*J INTERN MED* 2001 JUL; 250(1):73-9
58. **Effects of drugs and systemic factors on orthodontic treatment**  
*Tyrovola JB, Spyropoulos MN*  
*QUINTESSENCE INT* 2001 MAY; 32(5):365-71
59. **Long-term follow-up of a prospective, double-blind, placebo-controlled randomized trial of clodronate in multiple myeloma.**  
*McCloskey EV, Dunn JA, Kanis JA et al.*  
*BR J HAEMATOL* 2001 JUN; 113(4):1035-43
60. **A method for the selective depletion of perivascular and meningeal macrophages in the central nervous system.**  
*Polfliet MM, Goede PH, van Kesteren-Hendriks EM et al.*  
*J NEUROIMMUNOL* 2001 JUN 1; 116(2):188-95
61. **Remineralization of caries lesions extending into dentin.**  
*ten Cate JM*  
*J DENT RES* 2001 MAY; 80(5):1407-11
62. **Monitoring treatment for osteoporosis by using bone densitometry.**  
*Blake GM, Fogelman I*  
*SEMIN NUCL MED* 2001 JUL; 31(3):212-22
63. **Incadronate and etidronate accelerate phosphate-primed mineralization of MC4 cells via ERK1/2-Cbfa1 signaling pathway in a Ras-independent manner: further involvement of mevalonate-pathway blockade for incadronate.**  
*Fujita T, Izumo N, Fukuyama R et al.*  
*JPN J PHARMACOL* 2001 MAY; 86(1):86-96
64. **Tibolone and its effects on bone: a review.**  
*Berning B, Bennink HJ, Fauser BC*  
*CLIMACTERIC* 2001 JUN; 4(2):120-36
65. **The in-vitro porcine adhesion model is not predictive of the esophageal transit of risedronate tablets in humans.**  
*McCargar L, Crail D, Dansereau R et al.*  
*INT J PHARM* 2001 JUL 17; 222(2):191-7
66. **Bisphosphonate acts on osteoclasts independent of ruffled borders in osteosclerotic (oc/oc) mice.**  
*Ito M, Amizuka N, Nakajima T et al.*  
*BONE* 2001 JUN; 28(6):609-16
67. **A rare case of intraosseous polymorphous low-grade adenocarcinoma (PLGA) of the maxilla.**  
*Sato T, Indo H, Takasaki T et al.*  
*DENTOMAXILLOFAC RADIOLOG* 2001 MAY; 30(3):184-7
68. **Markers of bone turnover in prostate cancer.**  
*Garnero P*  
*CANCER TREAT REV* 2001 JUN; 27(3):187-92;  
DISCUSSION 193-6
69. **Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies.**  
*Coleman RE*  
*CANCER TREAT REV* 2001 JUN; 27(3):165-76
70. **Prognostic factors for skeletal relapse in breast cancer.**  
*Diel IJ*  
*CANCER TREAT REV* 2001 JUN; 27(3):153-7;  
DISCUSSION 159-64
71. **The "SAPHO" syndrome: a case report of a patient with unusual bone scan findings.**  
*Bhosale P, Barron B, Lamki L*  
*CLIN NUCL MED* 2001 JUL; 26(7):619-21
72. **Increased accumulation of Tl-201 in monostotic Paget's disease of the patella: evaluation with quantitative analysis.**  
*Abamor E, Kitapci MT, Cila E et al.*  
*CLIN NUCL MED* 2001 JUL; 26(7):615-8
73. **Variations in glucocorticoid induced osteoporosis prevention in a managed care cohort.**  
*Mudano A, Allison J, Hill J et al.*  
*J RHEUMATOL* 2001 JUN; 28(6):1298-305
74. **Statins and bone formation.**  
*Garrett IR, Gutierrez G, Mundy GR*  
*CURR PHARM DES* 2001 MAY; 7(8):715-36
75. **Stabilization of minodronic acid in aqueous solution for parenteral formulation.**  
*Nakamura K, Tanaka T, Saito K et al.*  
*INT J PHARM* 2001 JUL 3; 222(1):91-9
76. **The human nuclear xenobiotic receptor PXR: structural determinants of directed promiscuity.**  
*Watkins RE, Wisely GB, Moore LB et al.*

- SCIENCE 2001 JUN 22; 292(5525):2329-33
77. **Osteoporosis in men.**  
*Summers GD*  
RADIOGRAPHY 2001 MAY; 7(2):119-123
78. **Risedronate: clinical usage.**  
*Chapurlat RD, Delmas PD*  
INT J CLIN PRACT 2001 MAY; 55(4):275-8
79. **The sugar absorption test in the evaluation of the gastrointestinal intolerance to bisphosphonates: studies with oral pamidronate.**  
*Twiss IM, Burggraaf J, Schoemaker RC et al.*  
CLIN PHARMACOL THER 2001 JUN; 69(6):431-7
80. **The evolving role of bisphosphonates.**  
*Theriault RL, Hortobagyi GN*  
SEMIN ONCOL 2001 JUN; 28(3):284-90
81. **Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer.**  
*Vitale G, Fonderico F, Martignetti A et al.*  
BR J CANCER 2001 JUN 15; 84(12):1586-90
82. **(31)P NMR of apicomplexans and the effects of risedronate on *Cryptosporidium parvum* growth.**  
*Moreno B, Bailey BN, Luo S et al.*  
BIOCHEM BIOPHYS RES COMMUN 2001 JUN 15; 284(3):632-7
83. **Comorbidity in rheumatoid arthritis.**  
*Mikuls TR, Saag KG*  
RHEUM DIS CLIN NORTH AM 2001 MAY; 27(2):283-303
84. **The bisphosphonate pamidronate is a potent inhibitor of human osteosarcoma cell growth in vitro.**  
*Sonnemann J, Eckervogt V, Truckenbrod B et al.*  
ANTICANCER DRUGS 2001 JUN; 12(5):459-65
85. **Therapy of metastatic bone pain.**  
*Serafini AN*  
J NUCL MED 2001 JUN; 42(6):895-906
86. **(99m)Tc-MDP scintigraphic findings in children with leukemia: value of early and delayed whole-body imaging.**  
*Shalaby-Rana E, Majd M*  
J NUCL MED 2001 JUN; 42(6):878-83
87. **The bisphosphonate ibandronate promotes apoptosis in MDA-MB-231 human breast cancer cells in bone metastases.**  
*Hiraga T, Williams PJ, Mundy GR et al.*  
CANCER RES 2001 JUN 1; 61(11):4418-24
88. **Systemic treatment of metastatic breast cancer.**  
*Johnston SR*  
HOSP MED 2001 MAY; 62(5):289-95
89. **Mode of administration-dependent pharmacokinetics of bisphosphonates and bioavailability determination.**  
*Hoffman A, Stepensky D, Ezra A et al.*  
INT J PHARM 2001 JUN 4; 220(1-2):1-11
90. **Localization of (99m)Tc HMDP in an extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a case report.**  
*Shih WJ, Mitchell B, Magoun S et al.*  
J NUCL MED TECHNOL 2001 JUN; 29(2):84-5
91. **Parathyroid hormone: an anabolic treatment for osteoporosis.**  
*Morley P, Whitfield JF, Willick GE*  
CURR PHARM DES 2001 MAY; 7(8):671-87
92. **Novel synthesis of bis(phosphonic acid)-steroid conjugates.**  
*Page PC, McKenzie MJ, Gallagher JA*  
J ORG CHEM 2001 JUN 1; 66(11):3704-8
93. **Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate.**  
*Markowitz GS, Appel GB, Fine PL et al.*  
J AM SOC NEPHROL 2001 JUN; 12(6):1164-72
94. **Factors influencing visualization of vertebral metastases on MR imaging versus bone scintigraphy.**  
*Taoka T, Mayr NA, Lee HJ et al.*  
AJR AM J ROENTGENOL 2001 JUN; 176(6):1525-30
95. **Diagnostic value of spect bone scintigraphy for odontogenic maxillary sinusitis.**  
*Nishimura T, Iizuka T.*  
CLIN NUCL MED 2001 JUN; 26(6):509-14
96. **Tl-201 uptake in bone and soft tissue involvement of sarcoidosis.**  
*Degirmenci B, Mavi A, Ozkal S et al.*  
CLIN NUCL MED 2001 JUN; 26(6):499-501
97. **Trends in rheumatic disease: update on new diagnostic and treatment strategies.**  
*Mandell BF*  
CLEVE CLIN J MED 2001 MAY; 68(5):425-32
98. **Phase I pharmacokinetic trial and correlative in vitro phase II tumor kinetic study of Apomine (SR-45023A), a novel oral bisphosphonate anticancer drug.**  
*Alberts DS, Hallum AV 3rd, Stratton-Custis M et al.*

- 99. Nonpolymeric Coatings of Iron Oxide Colloids for Biological Use as Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents.**  
*Portet D, Denizot B, Rump E et al.*  
*J COLLOID INTERFACE SCI* 2001 JUN 1; 238(1): 37-42
- 100. Effect of combined risedronate and hormone replacement therapies on bone mineral density in postmenopausal women.**  
*Harris ST, Eriksen EF, Davidson M et al.*  
*J CLIN ENDOCRINOL METAB* 2001 MAY; 86(5):1890-7
- 101. The bisphosphonate zoledronate decreases type II collagen breakdown in patients with Paget's disease of bone.**  
*Garnero P, Christgau S, Delmas PD*  
*BONE* 2001 MAY; 28(5):461-4
- 102. Increased intracellular calcium is required for spreading of rat islet beta-cells on extracellular matrix.**  
*Bosco D, Gonelle-Gispert C, Wollheim CB et al.*  
*DIABETES* 2001 MAY; 50(5):1039-46
- 103. Osteoporosis prevention in myasthenia gravis: a reminder.**  
*Lewis SJ, Smith PE*  
*ACTA NEUROL SCAND* 2001 MAY; 103(5):320-2
- 104. Methotrexate osteopathy demonstrated by Technetium-99m HDP bone scintigraphy.**  
*Stevens H, Jacobs JW, Van Rijk PP et al.*  
*CLIN NUCL MED* 2001 MAY; 26(5):389-91
- 105. Essential requirement of antigen presentation by monocyte lineage cells for the activation of primary human gamma delta T cells by aminobisphosphonate antigen.**  
*Miyagawa F, Tanaka Y, Yamashita S et al.*  
*J IMMUNOL* 2001 MAY 1; 166(9):5508-14
- 106. Advances in cancer pain management.**  
*McDonnell FJ, Sloan JW, Hamann SR*  
*CURR PAIN HEADACHE REP* 2001 JUN; 5(3):265-71
- 107. A new bisphosphonate treatment option for giant cell tumors.**  
*Fujimoto N, Nakagawa K, Seichi A et al.*  
*ONCOL REP* 2001 MAY-JUN;8(3):643-7
- 108. The role of calcium in peri- and postmenopausal women: consensus opinion of The North American Menopause Society.**  
*MENOPAUSE* 2001 SUMMER;8(2):84-95
- 109. Suppression of chronic streptococcal cell wall-induced arthritis in Lewis rats by liposomal clodronate.**  
*Richards PJ, Williams BD, Williams AS*  
*RHEUMATOLOGY (OXFORD)* 2001 SEP; 40(9):978-87
- 110. A combination of a chemically modified doxycycline and a bisphosphonate synergistically inhibits endotoxin-induced periodontal breakdown in rats.**  
*Llavaneras A, Ramamurthy NS, Heikkila P et al.*  
*J PERIODONTOL* 2001 AUG; 72(8):1069-77
- 111. Disodium clodronate in the treatment of diffuse sclerosing osteomyelitis (DSO) of the mandible.**  
*Montonen M, Kalso E, Pylkkaren L et al.*  
*INT J ORAL MAXILLOFAC SURG* 2001 AUG; 30(4):313-7
- 112. Double-blinded controlled study comparing clodronate versus placebo in patients with breast cancer bone metastases.**  
*Tubiana-Hulin M, Beuzeboc P, Mauriac L et al.*  
*BULL CANCER* 2001 JUL;88(7):701-7
- 113. Macrophage depletion impairs oligodendrocyte remyelination following lysolecithin-induced demyelination.**  
*Kotter MR, Setzu A, Sim FJ et al.*  
*GLIA* 2001 SEP;35(3):204-12
- 114. Atypical familial Paget's disease of bone.**  
*Pande KC, Ashford RU, Dey A et al.*  
*JOINT BONE SPINE* 2001 MAY; 68(3):257-61
- 115. Surfactant protein A suppresses lipopolysaccharide-induced IL-10 production by murine macrophages.**  
*Salez L, Balloy V, van Rooijen N et al.*  
*J IMMUNOL* 2001 MAY 15; 166(10):6376-82
- 116. Effects of high-dose etidronate treatment on microdamage accumulation and biomechanical properties in beagle bone before occurrence of spontaneous fractures.**  
*Mashiba T, Turner CH, Hirano T et al.*  
*BONE* 2001 SEP; 29(3):271-8
- 117. Subcutaneous fat necrosis of the newborn following hypothermia and complicated by pain and hypercalcaemia.**  
*Wiadrowski TP, Marshman G*  
*AUSTRALAS J DERMATOL* 2001 AUG; 42(3):207-10

# 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	Abamor E	72	Chapurlat RD	78	Garnero P	68, 101
	Ackerman SJ	122	Chlebowski RT	25	Garrett IR	74
	Alberts DS	98	Choung PH	33	Gavin NI	34
	Alexandrakis MG	49	Christgau S	101	Glanton C	50
	Alferiev I	32	Cila E	72	Goede PH	60
	Ali SM	56	Cimaz R	15	Gonelle-Gispert C	102
	Allison J	73	Clohisy DR	35	Gratz S	46
	American College		Coleman RE	26, 69	Griffith K	14
	of Rheumatology Ad Hoc		Cooper C	45	Grill V	18
	Committee on		Craill D	65	Guay DR	17
	Glucocorticoid-Induced		Crinis N	18	Gutierrez G	74
	Osteoporosis	53	Croteau RB	2		
	Amizuka N	66	Cunningham J	43	H	
	Appel GB	93	D		Hallum AV 3rd	98
	Ashford RU	114	Da Paz LH	5	Hamann SR	106
	Attardo MJ	7	Daniell HW	38	Hamdy NA	8
B	Bailey BN	9, 82	Dansereau R	65	Harris ST	100
	Balloy V	115	Davidson M	100	Heikkila P	110
	Barron B	71	De Falco V	5	Helfrich MH	11
	Benford HL	11	Degirmenci B	96	Hill J	73
	Bennink HJ	64	Delmas PD	78, 101	Hillner BE	22
	Berning B	64	Demer LL	16	Hirabayashi H	54
	Beuzeboc P	112	Denizot B	99	Hiraga T	87
	Bhosale P	71	Dey A	114	Hirano T	116
	Biermasz NR	8	Dhingra RK	55	Hoffman A	89
	Biggioggero M	15	Diel IJ	70	Horev G	12
	Blake GM	62	Dunn JA	59	Hortobagyi G	56
	Body JJ	24	Dyer V	4	Hortobagyi GN	80
	Boerman OC	46	E		I	
	Bosco D	102	Eckervogt V	84	Iizuka T	95
	Burckhardt P	57	Emond SK	7	Indo H	67
	Burggraaf J	79	Eriksen EF	100	Ito M	66
C	Callander NS	44	Esteva FJ	56	Izumo N	63
	Carrasquillo JA	4	Ezra A	89	J	
	Ceponis A	37	F		Jackson J	13
			Fan SL	43	Jacobs JW	104
			Fauser BC	64	Janjan N	27
			Fine PL	93	Janssen YJ	8
			Fogelman I	62	Javaid MK	45
			Fonderico F	81	Jenzer-Closuit A	57
			Frier M	10	Johnston SR	88
			Fujimoto N	107	K	
			Fujisaki J	54	Kalso E	111
			Fujita T	63	Kanis JA	59, 114
			Fukuyama R	63	Kauffman RP	41
G	Gallagher JA	92			Kent GN	3
					Ketchum RE	2
					Kitapci MT	72

INDICE PER AUTORE

	Kopher R	13		North American			Sonnemann J	84
	Kotter MR	113		Menopause Society	108		Sprague SM	55
	Kumar R	42					Spyropoulos MN	58
	Kyriakou DS	49	O	O'Keefe PF	35		Stepensky D	89
L	Lamki L	71		Ohsfeldt RL	34		Stevens H	104
	Lamy O	57		Ojo AO	55		Stratton-Custis M	98
	Lange BM	2		Oliveri MB	48		Stuckey BG	3
	Larmas M	39		Ornstein D	50		Sulkala M	39
	Lee HJ	94		Ottaviani E	31		Summers GD	77
	Lewis SJ	103		Overton TH	41		Swain SM	40
	Lim EM	3		Ozkal S	96		Swinson DR	6
	Llavaneras A	110	P	Page PC	92		Swor TM	52
	Lorusso P	28		Pande KC	114	T	Takasaki T	67
	Luo S	82		Papapoulos SE	36		Tan AR	40
M	Magoun S	90		Parisi MS	48		Tanaka T	75
	Majd M	86		Park JY	33		Tanaka Y	105
	Mandell BF	97		Parker C	14		Taoka T	94
	Markowitz GS	93		Passam F	49		ten Cate JM	61
	Marshman G	117		Paterson AH	20		Teng NC	5
	Martignetti A	81		Pearson D	14		Theriault RL	80
	Martin MB	9		Perez EA	23		Thorp JM Jr	34
	Martinelli G	31		Perkins AC	10		Tintut Y	16
	Mashiba T	116		Polfliet MM	60		Tosi P	31
	Mauriac L	112		Portet D	99		Tripathy D	19
	Mautalen CA	48		Primorac D	51		Truckenbrod B	84
	Mavi A	96		Pylkkaren L	111		Tubiana-Hulin M	112
	Mayr NA	94	R	Ramamurthy NS	110		Turner CH	116
	McCargar L	65		Ramnaraine ML	35		Twiss IM	79
	McCloskey EV	59, 114		Rasnake MS	50		Tyrovola JB	58
	McDonnell FJ	106		Regan MM	7	V	van Kesteren-Hendrikx EM	60
	McGowan NW	11		Rennen HJ	46		Van Poznak C	21
	McKenzie MJ	92		Richards PJ	109		Van Rijk PP	104
	Mikuls TR	83		Rolnick SJ	13		van Rooijen N	113, 115
	Miller PD	1		Roodman GD	29, 44		Vasireddy S	6
	Mimouni M	12		Ross MW	52		Vitale G	81
	Mitchell B	90		Rowe DW	51		von Wowern N	47
	Miyagawa F	105		Rump E	99		Vyavahare N	32
	Monkkonen J	37	S	Saag KG	83	W	Wahlgren J	39
	Montalvetti A	9		Saito K	75		Waris E	37
	Montonen M	111		Salez L	115		Watkins RE	76
	Moore LB	76		Sato T	67		Whatley M	4
	Moreno B	82		Sawamoto T	54		Whitfield JF	91
	Morley P	91		Schneider RK	52		Wiadrowski TP	117
	Mottes M	51		Schoemaker RC	79		Williams AS	109
	Mudano A	73		Seichi A	107		Williams BD	109
	Mukamel M	12		Serafini AN	85		Williams PJ	87
	Mundy G	30		Setzu A	113		Willick GE	91
	Mundy GR	74, 87		Shalaby-Rana E	86		Wilson CG	10
	Murray RM	18		Shiflett M	41		Wisely GB	76
	Myoung H	33		Shih WJ	90		Wollheim CB	102
N	Nakagawa K	107		Sim FJ	113	Y	Yamashita S	105
	Nakajima T	66		Sloan JW	106			
	Nakamura K	75		Smith PE	103			
	Nishimura T	95		Song C	32			

# CALENDARIO CONGRESSI

**10-15 novembre 2001 . . . . . San Francisco (CA), USA**  
**65<sup>th</sup> Meeting of American College of Rheumatology**

Segreteria Scientifica: American College of Rheumatology, 60 Executive Park South, Suite 150, Atlanta GA 30329 (USA)  
 Tel. +1 - 404 - 633.3777, Fax: +1 - 404 - 633.1870  
 e-mail: acr@rheumatology.org  
 Segreteria Organizzativa: Medicalconferences, The Silk Mill House, 196 Huddersfield Road, Meltham, W. Yorks HD7 3AP, United Kingdom  
 Tel. +44 (0) 1484 854575, Fax: +44 (0) 1484 859464  
 e-mail: info@medicalconferences.com

**11-15 novembre 2001 . . . . . Roma, Italia**  
**96° Congresso Nazionale della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (S.I.O.T.)**

Segreteria Organizzativa: O.I.C., Filiale di Roma  
 Tel. +39 - 06 8078912-913, Fax: +39 - 06 806693031  
 e-mail: p.turbacci@oic.it

**16-17 novembre 2001 . . . . . Nassau, Bahamas**  
**Advanced Bone Densitometry for Expert Practitioners**

Segreteria: Shirley Haaswyk  
 Tel. +1 - 360 - 696 4740, Fax: +1 - 360 - 696 4742  
 e-mail: shaaswyk@bioimaging.com

**19-21 novembre 2001 . . . . . Paris, Francia**  
**14th Congres Francais De Rheumatologie**

Segreteria: Societe Francaise de Rheumatologie, Mme Akela Cecen, Pavillion Layani - Hopital de la Pitie, 83 Blvd de l'Hopital, F-75651 Paris Cedex 13, France  
 Tel. +33 1 45 86 30 58 , Fax: 33 1 45 86 33 59  
 e-mail: s.f.rhum@wanadoo.fr

**24 novembre 2001. . . . . Crema, Italia**  
**30 novembre 2001. . . . . Monza, Italia**  
**4 dicembre 2001. . . . . Milano, Italia**

**Corso di Metodiche Gestionali e Tecniche di trattamento in Ortopedia e Traumatologia Geriatrica**  
 Società A.I.T.O.G.  
 Segreteria Scientifica: Sede A.I.T.O.G., Crema  
 Tel. +39 - 0373 280283, Fax: +39 - 0373 280337  
 e-mail: atango@libero.it

**5-7 dicembre 2001 . . . . . Bath, United Kingdom**  
**Eighth Bath Conference on Osteoporosis**

Segreteria: Mrs. Jane Williams, NOS, Manor Farm, Skinners Hill, Camerton, Bath BA20POJ, UK  
 +44 - 1761 - 471771, +44 - 1761 - 471104  
 e-mail: conferences@nos.org.uk - http://www.nos.org.uk

**7-8 dicembre 2001** ..... **Fort Lauderdale (FL), USA**  
**New Treatments in Rheumatology, Osteoporosis and Arthritis for the Primary Care Physician**

Segreteria: Customer Service, CME, Inc., 2801 McGaw Avenue, Irvine CA 92614  
 Tel. +1 - 800 - 447 4474 / +1 - 949 - 250 1008, Fax: +1 - 949 - 250 0445  
 e-mail: customer.service@cmeinc.com

**17-19 dicembre 2000** ..... **New York (NY), USA**  
**World Foundation for Medical Studies in Female Health Annual Conference**

Segreteria: Joe Zimbardi  
 Tel. +1 - 516 - 944 3192, Fax: +1 - 516 - 944 8663, e-mail: mspinter@aol.com

**22-23 febbraio 2002** ..... **Firenze, Italia**  
**Genetics of Osteoarticular Disorders**

Fondazione Internazionale Menarini  
 Segreteria: Piazza del Carmine, 4 - I-20121 MILAN  
 Tel. +39 - 02 - 874932 / 866715, Fax: +39 - 02 - 804739  
 milan@fondazione-menarini.it

**6-9 marzo 2002** ..... **Honolulu (HI), USA**  
**5<sup>th</sup> International Symposium on Clinical Advances in Osteoporosis**

Segreteria Scientifica: National Osteoporosis Foundation  
 Tel. +1 - 202 - 223 2226, Fax: +1 - 202 - 223 2237  
 e-mail: ISO@nof.org

**7-10 marzo 2002** ..... **Honolulu (HI), USA**  
**The Fifth International Symposium on Clinical Advances in Osteoporosis**

Segreteria: National Osteoporosis Foundation, 1232 22nd Street, NW, Washington, DC 20037, USA  
 Tel. +1 - 202 - 223-2237  
 e-mail: ISO@nof.org - <http://www.nof.org>

**20-22 marzo 2002** ..... **Davos, Svizzera**  
**What is New in Bisphosphonates? Sixth Workshop on Bisphosphonates - From the Laboratory to the Patient**

Segreteria: Heidi Triet / Rita Maag, Office Prof. H. Fleisch, Effingerstrasse 40, CH-3008 Berne, Switzerland  
 Tel. +41- 31 - 389 92 76, Fax: +41- 31- 389 92 84  
 e-mail: secretariat@hfleisch.ch - <http://www.ibmsonline.org/davos1.htm>

**7-10 aprile 2002** ..... **Edimburgo, GB**  
**IX<sup>th</sup> Congress of the International Society of Bone Morphometry**

Segreteria: Sophie Joyce, Procon Conferences Ltd, Ashbourne House, 2 South Park Road, Harrogate, HG1 5QU, UK  
 Tel. +44 - 1423 - 564488, Fax: +44 - 142 - 701433  
 e-mail: sophiej@procon.demon.co.uk

**10-15 maggio 2002** ..... **Lisbona, Portugal**  
**IOF World Congress on Osteoporosis**

Segreteria: International Osteoporosis Foundation, 71 Cours Albert Thomas, 69447 Lyon, France  
 Tel. +33 - 4 - 7291- 4177, Fax: +33 - 4 - 7236 - 9052  
 e-mail: info@ioflyon.org - <http://www.osteofound.org>

**7 giugno 2002** ..... **Edimburgo, GB**  
**HIP-FEST 5 "Audit and Guidelines in Hip Fracture Care"**

Segreteria Scientifica: Royal College of Physicians of Edinburgh, 9 Queen Street, Edinburgh EH2 1JQ (United Kingdom)  
 Tel. (131) 225.7324, Fax: 220.4393  
 e-mail: c.pottinger@rcpe.ac.uk