

AGGIORNAMENTO IN TEMA DI

BISFOSFONATI

ORGANO UFFICIALE DEL GIBIS
GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

PRIMO PIANO:

BMD e rischio di frattura nei trial clinici

D. Gatti, S. Adami

FOCUS ON

Frattura da fragilità
L. Sartori, A. Venturin

ABSTRACT COMMENTATI

AGGIORNAMENTO DELLA LETTERATURA

N@VIGANDO

VOL. V N° 1
GIUGNO 2004



GRUPPO ITALIANO
PER LO STUDIO
DEI BISFOSFONATI

Gruppo Italiano per lo Studio dei Bisfosfonati

CONSIGLIO DIRETTIVO

PRESIDENTE

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

PAST PRESIDENT

Dott. Leonardo Sartori
Ricercatore
Clinica Medica I
Dipartimento di Scienze Mediche
e Cliniche
Università di Padova
Via Giustiniani, 3
33128 Padova

CONSIGLIERI

Dott. Francesco Bertoldo
Ricercatore Universitario
Dipartimento di Scienze Biomediche
e Chirurgiche
Policlinico G. B. Rossi
P.zza L. A. Scuro
37134 Verona

Dott. Daniele Costi
Dipartimento di Medicina Interna
e Scienze Biomediche
Università di Parma
Via Gramsci, 14
43100 Parma

Prof.ssa Ombretta Di Munno
Professore Associato di Reumatologia
Dipartimento di Medicina Interna
Sezione di Reumatologia
Università di Pisa
Via Roma, 67
56126 Pisa

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

Prof. Carmelo Fiore
Direttore Clinica Medica
Dipartimento di Medicina Interna
e Patologie Sistemiche
Università di Catania
Via Plebiscito, 628
95124 Catania

Dott. Bruno Frediani
Responsabile Centro Osteoporosi
Istituto di Reumatologia
Università di Siena
53100 Siena
(segreteria scientifica)

Dott. Sandro Giannini
Clinica Medica I
Dipartimento di Scienze Mediche
e Cliniche
Università di Padova
Via Giustiniani, 3
33128 Padova

Dott. Giuseppe Girasole
Dirigente medico I livello
U. O. Reumatologia
Ospedale "La Colletta"
Via del Giappone, 10
16011 Arenzano (GE)

Dott. Giovanni Iolascon
Ricercatore
Dipartimento di Chirurgia
Ortopedica, Traumatologica
e Riabilitazione
Seconda Università di Napoli
Via De Crecchio, 4
80138 Napoli

Prof. Claudio Marcocci
Professore Associato
di Endocrinologia
Dipartimento di Endocrinologia
e Metabolismo
Università di Pisa
Via Paradisa, 2
56124 Pisa

Prof. Domenico Maugeri
Professore Associato di Geriatria
Centro per la Prevenzione
e Cura dell'Osteoporosi
Azienda Ospedaliera "Cannizzaro"
Via Messina, 829
95125 Catania

Prof. Giovanni Minisola
Dietto dell'Unità Operativa
Complessa di Reumatologia
Azienda Ospedaliera
"San Camillo - Forlanini"
Via Portuense, 332
00148 Roma

Dott. Ignazio Olivieri
Direttore del Dipartimento
di Reumatologia
della Regione Basilicata
Ospedale San Carlo
di Potenza
e Ospedale Madonna
delle Grazie di Matera
Contrada Macchia Romana
85100 Potenza

Dott. Maurizio Rossini
Dirigente Medico Centro
Osteoporosi
Università-ASL di Verona
Distretto 1, via Poloni 1
37122 Verona

Dott. Alfredo Scillitani
Divisione di Endocrinologia
Casa Sollievo della Sofferenza
San Giovanni Rotondo
71013 Foggia

COLLEGIO DEI REVISORI DEI CONTI

Dott. Corrado Guidi
Geriatra
Comune di Lucca
55100 Lucca

Prof. Claudio Marcocci
Professore Associato
di Endocrinologia
Dipartimento di Endocrinologia
e Metabolismo
Università di Pisa
Via Paradisa, 2
56124 Pisa

Dott. Ferdinando Silveri
Reumatologo
Direttore Medico I livello
Clinica Reumatologica
dell'Università di Ancona
60035 Ospedale di Jesi (Ancona)

COORDINATORI REGIONALI

F. Beghè (Liguria)
M. Benucci (Toscana)
M. Bevilacqua (Lombardia occidentale)
A. Consoli (Valle d'Aosta e Piemonte)
S. Cristallini (Umbria)
G. D'Avola (Sicilia orientale)
L. Di Matteo (Abruzzo)
D. Gatti (Triveneto occidentale)
R. La Forgia (Basilicata)
G. Lapadula (Puglia)
S. Lello (Lazio)
N. Malavolta (Emilia Romagna)
L. Nocerino (Molise e Campania)
G. Perpignano (Sardegna)
M. Sfrappini (Marche)
R. Torre (Sicilia occidentale)
C. Trevisan (Lombardia orientale)
G. Varcasia (Calabria)
A. Venturin (Triveneto orientale)

A CURA DEL GIBIS
Segreteria GIBIS
orario apertura: lun-mer-ven 8.30-13.00
casella postale 283
56125 Pisa Centro
e-mail: gibis@gibis.org
www.gibis.org
Sede sociale: Via S. Maria, 31
56100 Pisa
CF 302301050; P.I. 01585410507

COLOPHON

BOARD SCIENTIFICO DI REDAZIONE

CAPO REDATTORE

Prof. Gaetano Crepaldi
Responsabile Clinica Medica I
Dipartimento di Scienze Mediche
e Cliniche
Università di Padova
Via Giustiniani, 3 - 33128 Padova

BOARD

Prof. Roberto Marcolongo
Professore Ordinario
di Reumatologia
Direttore Istituto di Reumatologia
Università di Siena
Via delle Scotte - 53100 Siena

Prof. Ernesto Palummeri
Direttore del Dipartimento
di Gerontologia
Ente Ospedaliero – Ospedali
"Galliera"
Corso Mentana, 10 - 16128 Genova

Prof. Mario Passeri
Dipartimento di Medicina Interna
e Scienze Biomediche
Università di Parma
Via Gramsci, 14 - 43100 Parma

Prof. Aldo Pinchera
Professore Ordinario
di Endocrinologia
Direttore Dipartimento
di Endocrinologia e Metabolismo
Università di Pisa
Via Paradisa, 2 - 56124 Pisa

EDITORE

Springer-Verlag Italia Srl
Via P. C. Decembrio, 28
20137 Milano
Tel. 02 542597.1 - Fax 02 55193360
e-mail: springer@springer.it

DIRETTORE RESPONSABILE
Bruno Pieroni

COORDINAMENTO REDAZIONALE
Nicola Miglino, Andrea Ridolfi

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 9.000 copie

STAMPA

Lineadue - Via Cesare Battisti, 380
21050 Marnate (VA)

I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Springer-Verlag Italia Srl per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 13 L. 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: Springer-Verlag Italia Srl, Responsabile Dati. Via P. C. Decembrio, 28 20137 Milano.

INDICE



COLOPHON	1
PRIMO PIANO	
BMD E RISCHIO DI FRATTURA NEI TRIAL CLINICI	
Davide Gatti, Silvano Adami.....	3
FOCUS ON	
FRATTURA DA FRAGILITÀ: ALTRI ASPETTI DEL RISCHIO	
Leonardo Sartori, Andrea Venturin.....	11
SELEZIONE ABSTRACT	
SEZIONE A (abstract commentati).....	15
SEZIONE B.....	19
N@VIGANDO	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 pubblicato in questa pubblicazione per il quale, inoltre, si ritiene sollevato da qualsiasi responsabilità per eventuali rivendicazioni inoltrate dai produttori.

PRIMO PIANO



**Davide Gatti,
Silvano Adami**

*Centro Ospedaliero
Clinicizzato,
Università di Verona
Valeggio sul Mincio (VR)*

BMD E RISCHIO DI FRATTURA NEI TRIAL CLINICI

Una bassa massa ossea all'indagine densitometrica viene correntemente riconosciuta come il più importante fattore predittivo del rischio di frattura.¹

Il ruolo centrale della densitometria ossea è dimostrato dal fatto che per l'OMS è possibile la diagnosi di osteoporosi anche in assenza di fratture da fragilità sulla base di un dato densitometrico. Il valore diagnostico soglia è di un *T-score* (confronto del valore misurato con quello medio di soggetti adulti sani dello stesso sesso) inferiore a -2,5 DS. La densitometria ossea valuta, quindi, il rischio di frattura e rappresenta il test diagnostico dell'osteoporosi proprio come la misurazione della pressione arteriosa serve per diagnosticare la presenza di ipertensione e predire così il rischio di ictus. Il valore densitometrico "di soglia diagnostica" (*T-score* <-2,5) non identifica tuttavia una "soglia per le fratture" dal momento che esiste un gradiente continuo fra aumento del rischio di frattura e decremento della massa ossea. Questa relazione non è rettilinea, ma bensì esponenziale.² In particolare, quando la massa ossea scende a valori vicini al limite di -2,5 DS ogni ulteriore piccolo calo densitometrico si accompagna a sensibili incrementi del rischio di frattura verosimilmente per il verificarsi di alterazioni architetturali e qualitative dell'osso (perforazione delle trabecole).

Anche per questo motivo, nella più recente definizione di osteoporosi la massa ossea misurata con la densitometria viene considerata il determinante prevalente (60-80%) ma non unico della resistenza meccanica dell'osso. Il rimanente 40-20% è correlato ad altre caratteristiche dell'osso (spesso definite qualitative) quali la microarchitettura, il metabolismo e la conformazione geometrica (Tabella 1). Tale de-

TABELLA 1. OSTEOPOROSI: DEFINIZIONE

■ **PATOLOGIA SCHELETRICA CARATTERIZZATA DA COMPROMISSIONE DELLA RESISTENZA OSSEA CON CONSEGUENTE AUMENTO DELLA FRAGILITÀ OSSEA E PREDISPOSIZIONE ALLE FRATTURE.**
LA RESISTENZA OSSEA È IL RISULTATO DELL'INTEGRAZIONE FRA **QUANTITÀ** E **QUALITÀ OSSEA**.

Consensus Conference, 2001

finizione, proposta nel 2001, non ha portato alcuna novità riguardo gli aspetti clinici (aumento della fragilità scheletrica e fratture), ma ha introdotto un nuovo importante concetto di tipo fisiopatologico e cioè che la resistenza ossea deriva dalla somma di densità e qualità ossea.

La bassa BMD rimane, comunque, il criterio indispensabile per la diagnosi di osteoporosi ed è per questo anche il parametro fondamentale su cui basare l'indicazione al trattamento farmacologico. Ma una volta avviato il trattamento possiamo considerare la stessa BMD o, meglio, le variazioni di BMD indotte, come predittore del successivo effetto della terapia medica sulle fratture?

La valutazione dell'effetto antifratturativo di nuovi farmaci necessita di studi clinici controllati della durata di diversi anni. Indicatori surrogati, come la BMD, in grado di dare informazioni individuali sulle variazioni del rischio di frattura sono ovviamente di grande importanza.

Il valore della BMD non può, tuttavia, essere considerato assoluto: esistono infatti in letteratura esperienze di farmaci che pur assicurando importanti aumenti di massa ossea sono poi risultati del tutto inutili in termini di prevenzione delle fratture (per esempio, i floruri).

È pertanto di cruciale importanza verificare sia in singoli trial che tra trial diversi se le variazioni densitometriche sono in grado di giustificare la riduzione del rischio di frattura.

Anche in questo caso le cose appaiono molto più complicate del previsto. Per esempio, la riduzione del rischio di frattura indotta dai farmaci anti-riassorbitivi si realizza in pochi mesi e quindi, almeno apparentemente, ben prima che divenga rilevabile un significativo aumento di densità.

In vari studi longitudinali è stato dimostrato come il rischio di frattura raddoppi per cali densitometrici pari al 10-12% (pari a una DS). Negli studi clinici l'entità dell'effetto protettivo sulle fratture a un anno (ridotte spesso del 50%) appare superiore rispetto a quello predetto dall'aumento densitometrico registrato (circa 4-5%).

Trattamenti con farmaci differenti, pur accompagnandosi a variazioni densitometriche molto diverse, sembrano in grado di ridurre il rischio di frattura (in particolare di quelle vertebrali) in maniera sostanzialmente sovrapponibile. Queste, e altre considerazioni, hanno condotto diversi studiosi ad affermare che l'efficacia farmacologica debba per forza dipendere da qualcosa di diverso dalla semplice densità ossea.

La pubblicazione di un sempre maggior numero di studi su farmaci efficaci nel ridurre le fratture ha aperto nuove possibilità per studiare questo interessante e ancora non completamente chiarito rapporto che esiste tra variazione densitometrica e riduzione del rischio di frattura.

Per le considerazioni fatte prima, ritenere la variazione densitometrica indotta dalla terapia come l'unico determinante della riduzione del rischio di frattura è probabilmente sbagliato, ma non si può neppure dimenticare che, sia all'interno dei singoli studi che tra trial diversi, i soggetti che ottengono aumenti densitometrici maggiori sembrano essere quelli che più risultano protetti dalle fratture. Questo appare molto evidente se, invece delle fratture vertebrali, consideriamo quelle femorali. In questo caso solo le molecole che inducono effetti densitometrici di una certa entità (alendronato, risedronato, teriparatide) sono in grado di vantare effetti protettivi significativi. Da un'analisi condotta su 18 trial clinici (studi su alendro-

nato, risedronato, raloxifene, calcitonina, etidronato, tiludronato) è emerso che non vi può essere riduzione del rischio di fratture non-vertebrali per trattamenti che non siano in grado di assicurare netti aumenti della massa ossea e sensibile riduzione del turnover osseo.³ La spiegazione deriverebbe dal fatto che circa il 30% dell'osso trabecolare viene sottoposto a rimodellamento ogni anno, contro una quota 10 volte inferiore (circa il 3%) di tessuto corticale. In quest'ottica appare verosimile che un trattamento in grado di ridurre anche modestamente il *turnover* osseo pur senza dare aumenti di BMD possa accompagnarsi a riduzione del rischio di fratture vertebrali proprio perché le vertebre sono prevalentemente sede di osso trabecolare. Nel caso invece delle fratture non vertebrali che coinvolgono in genere strutture a prevalente contenuto corticale sono necessari farmaci in grado di provocare effetti più rilevanti sul turnover osseo e, conseguentemente, sulla BMD.

La metanalisi di più trial al fine di studiare la relazione tra variazioni densitometriche e fratture vertebrali rappresenta l'oggetto di numerose pubblicazioni. In tutti questi studi l'analisi è stata eseguita rappresentando la relazione tra aumento densitometrico e riduzione dell'incidenza di frattura secondo una **funzione di tipo lineare**:

$$RR\ fx = m (\Delta\ BMD) + q$$

dove RR fx = rischio relativo di frattura
 Δ BMD = variazione densitometrica

Utilizzando questa funzione lineare, per spiegare l'importanza della variazione della BMD nella protezione dalle fratture, si può seguire due approcci diversi.

Per esempio, Wasnich⁴ focalizza l'attenzione sul valore della "intercetta" (l'ordinata all'origine della funzione: = q) (Figura 1, grafico I). L'intercetta rappresenta infatti il valore della funzione estrapolata a incrementi di densità ossea pari a zero, quando l'effetto protettivo sulle fratture non può essere considerato legato alla

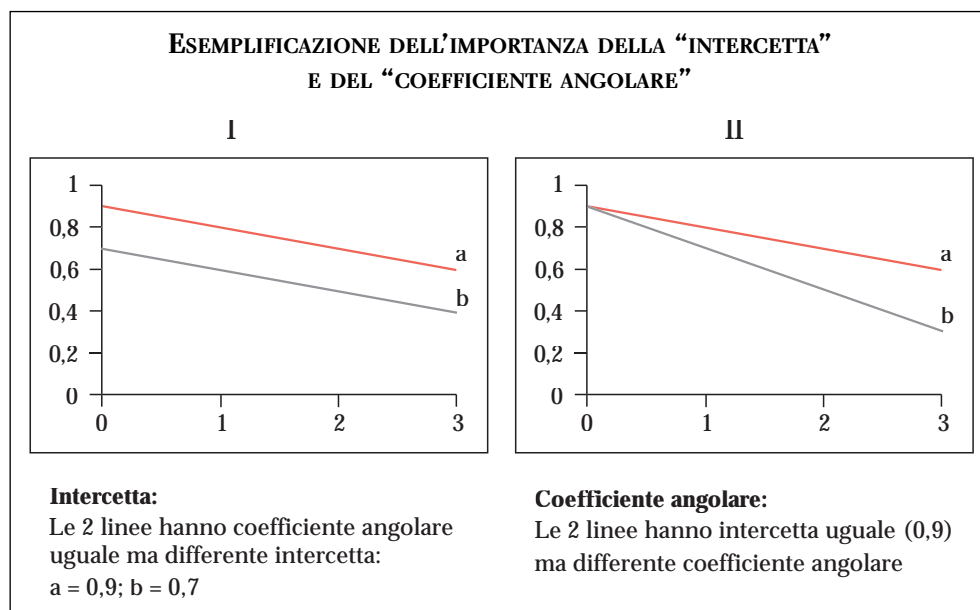


Figura 1.
Esemplificazione dell'importanza del concetto di intercetta e coefficiente angolare di una funzione lineare

BMD. Il rapporto tra la riduzione del rischio di frattura assicurata dal farmaco e il valore dell'intercetta viene quindi a valutare l'entità dei due contributi sull'effetto finale: quello legato all'aumento della BMD e quello legato a fattori indipendenti dalla BMD.

Il valore dell'intercetta nella relazione lineare identificata da Wasnich analizzando 13 trial clinici differenti (alendronato, risedronato, etidronato, HRT, raloxifene, calcitonina, tiludronato) è pari a -22%, il che significherebbe che un trattamento con uno dei farmaci citati anche se non modificasse la densità ossea assicurerebbe una riduzione del rischio di frattura del 22%. In questo modo se consideriamo, per esempio, alendronato, della sua efficacia protettiva sulle fratture vertebrali almeno il 50 % deriverebbe da un effetto non mediato dalla BMD.

Un altro ragionamento è invece quello seguito da Cummings,⁵ il quale pone l'attenzione sul "coefficiente angolare" (Figura 1, grafico II). L'Autore sulla base della funzione trovata analizzando i risultati di 12 trial clinici (alendronato, risedronato, etidronato, HRT, raloxifene, calcitonina, tiludronato) ha stimato che per ogni aumento della BMD dell'1% il rischio di fratture vertebrali si riduce del 3%. Sulla base di questa stima, per esempio, il trattamento con alendronato, in grado di aumentare la massa ossea dell'8% dovrebbe associarsi a una riduzione del rischio del (8x3=) 24%. Poiché negli studi clinici in realtà il rischio è ridotto di circa il 45-50%, la conclusione dell'Autore è che l'incremento densitometrico spiega l'efficacia del farmaco solo per il 50% e il restante 50% deriva da fattori non densitometrici.

Partendo da metodologie differenti i due Autori sono arrivati a risultati simili: la variazione densitometrica può spiegare non più del 50% dell'effetto sulle fratture.

Figura 2. Analisi del rapporto tra variazioni densitometriche a livello lombare e riduzione del rischio di frattura vertebrale. Sono stati considerati i seguenti studi: Etidronato, FIT1 & 2; VERTs; MORE; NS CTs; ibandronato; tiludronato; PTH (il "peso" relativo dei singoli studi è stato corretto sulla base del numero di "eventi")

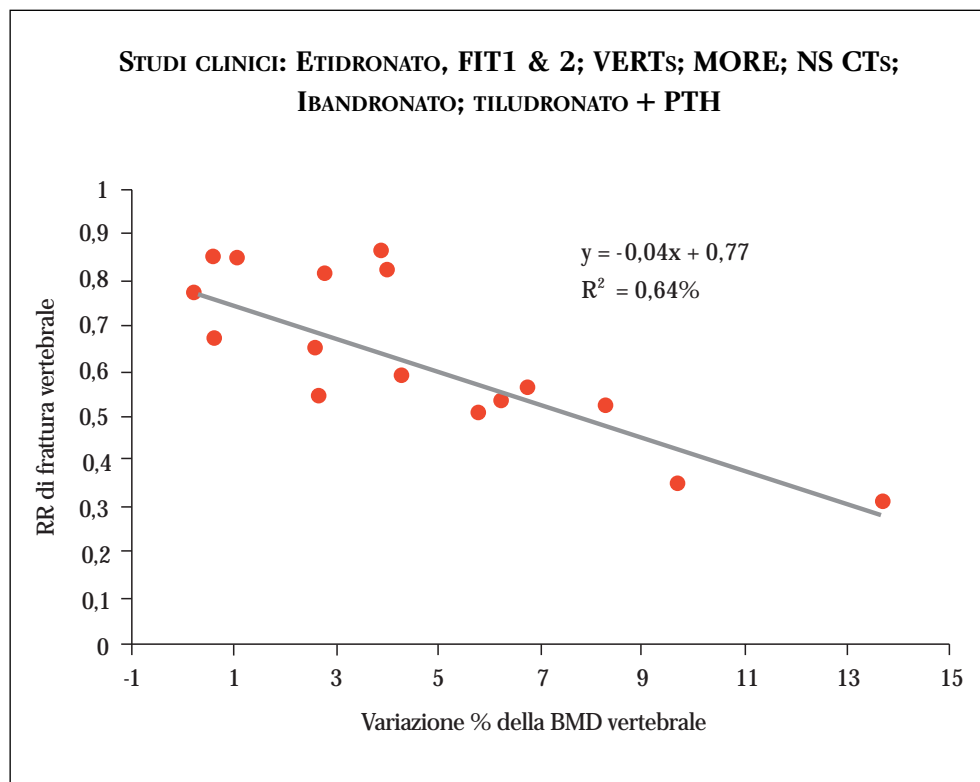


TABELLA 2. CAPACITÀ DI PREDIRE LE FRATTURE DEI DIVERSI SITI DXA

SITI DXA	RR frattura femore	RR frattura vertebre	RR qualsiasi frattura
-1 DS BMD Femore	2,6	1,8	1,7
-1 DS BMD Vertebre	1,6	2,3	1,5
-1 DS BMD Radio prox	1,8	1,7	1,5

Metanalisi di diversi studi prospettici

Il completamento di grandi studi epidemiologici ha permesso di stimare l'entità dell'aumento del rischio di frattura (sia generico che specifico per sito) cui si va incontro a fronte di un calo della BMD di una DS. Per esempio, a un calo della BMD lombare di una DS, il RR di frattura vertebrale aumenta di 2,3 volte.

Nella Figura 2 viene rianalizzata la correlazione tra variazioni densitometriche e rischio relativo di frattura prendendo in considerazione anche gli ultimi dati relativi a ibandronato e a teriparatide.

La funzione lineare che ne deriva presenta una percentuale di varianza spiegata (R quadrato) che è risultata pari al 64%. In altre parole con la relazione da noi trovata, il 64% dell'effetto antifratturativo sarebbe spiegato dalla variazione densitometrica.

Uno dei presupposti su cui si basano tutte queste analisi è che il rapporto tra densità e frattura sia lineare. Studi epidemiologici di vaste dimensioni hanno permesso di calcolare quanto aumenta il rischio relativo di frattura quando la massa ossea cala di una unità (deviazione standard) a livello di ciascun sito e per ogni tipo di frattura (Tabella 2).

Questi studi hanno chiaramente dimostrato che il gradiente continuo fra aumento del rischio di frattura e decremento della massa ossea è spiegato da **una relazione che non è rettilinea bensì esponenziale**.² Se la perdita di massa ossea induce un aumento del rischio di frattura secondo una curva esponenziale, per quale motivo il fenomeno opposto: cioè il recupero di massa ossea, dovrebbe essere correlato in maniera lineare e non esponenziale con la riduzione del rischio di fratture? Non vi sono motivi validi per aspettarci un andamento differente tra i due fenomeni anche se è verosimile attenderci una non perfetta corrispondenza tra l'aumento del rischio associato al calo e l'effetto protettivo indotto dal recupero della BMD. Infatti, il calo della densità a valori estremamente ridotti è alla base di alterazioni strutturali (perforazioni trabecolari, ecc) che un eventuale recupero di massa ossea non potrebbe in alcun modo correggere.

Partendo da questi dati è possibile determinare la funzione con cui la BMD vertebrale si correla col rischio relativo (RR) di frattura (Figura 3).

Proviamo a considerare che questa funzione venga soddisfatta in entrambe le direzioni e che cioè uguali variazioni della BMD (positive o negative) inducano sovrapponibili variazioni (riduzione o aumento rispettivamente) del rischio di frattura. In questo modo diventa possibile calcolare per ogni studio considerato (ma potenzialmente anche per ciascun paziente) la riduzione del rischio di frattura “predetto” sulla base della variazione densitometrica registrata.

Calcolando la differenza percentuale tra valore osservato (sulla base dell'incidenza delle fratture verificatesi nel gruppo trattato) e quello “predetto” (secondo la funzione $RR = 2,3^{[T-score]}$) sarà possibile evidenziare la potenza predittiva della BMD (Figura 4).

Secondo quest'analisi la BMD emerge come il principale parametro in grado di predire l'efficacia dei diversi farmaci. Le variazioni densitometriche sono infatti in grado di “giustificare” da sole la maggior parte dell'effetto antifratturativo e questo si realizza non solo con molecole che inducono i maggiori effetti densitometrici ma anche in quelle (raloxifene) in cui l'effetto densitometrico è meno rilevante.

Va tuttavia sottolineato⁶ che i meccanismi che sono alla base della capacità dei farmaci di ridurre l'incidenza di fratture sono molto più complessi di quanto inizialmente pensato e che nello studio dell'analisi del rapporto tra variazioni densitometriche ed effetto antifratturativo molti fattori possono interferire in maniera pesante sulle interpretazioni finali. Il riunire trial differenti nelle metanalisi significa certamente considerarli “combinabili”, anche se non sempre questo è vero. Spesso si “mescolano” studi in cui i farmaci sono stati utilizzati a dosaggi differenti e si considerano i risultati ottenuti in tempi diversi. A volte si specula su risultati nel breve termine quando è noto

Figura 3.
La correlazione tra BMD lombare (espressa in T-score) e il rischio relativo (RR) di frattura (fx) è espresso dalla funzione esponenziale riportata. Le due parentesi significano che il T-score è considerato come “valore assoluto”, cioè positivo

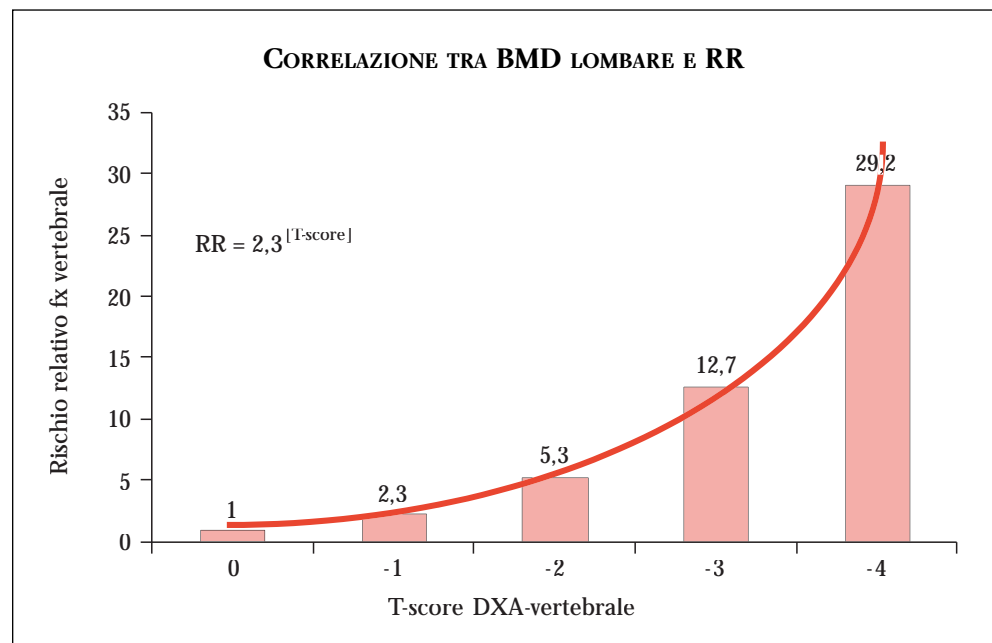
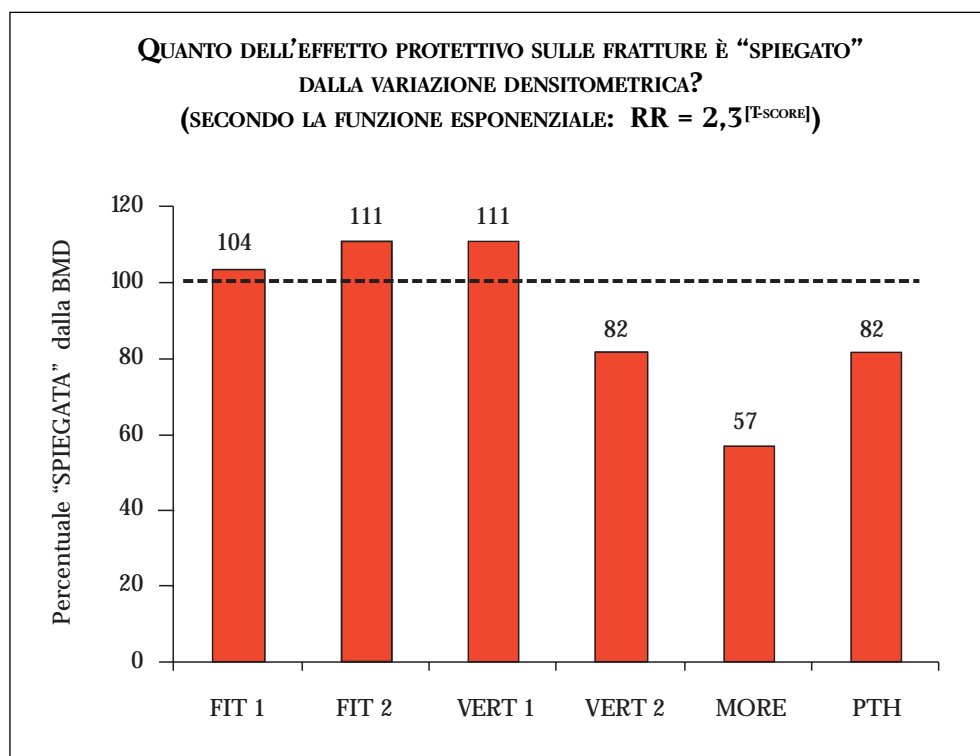


Figura 4. Se confrontiamo l'effetto "predetto" dalla variazione densitometrica e quello registrato nei diversi studi, emerge come la variazione della BMD sia in grado di spiegare ben oltre il 50% dell'effetto antifratturativo ottenuto. Se ci soffermiamo sui bisfosfonati questa percentuale sale al di sopra dell'80% e lo stesso se consideriamo il PTH



che l'effetto a un anno non sempre è rappresentativo di quello che si realizza nel lungo termine. Numerosi sono quindi i fattori che possono influenzare l'analisi del rapporto tra recupero di massa ossea e riduzione delle fratture. Non possiamo a questo proposito dimenticare che non tutte le fratture sono "evitabili" grazie al trattamento farmacologico.

Per esempio, nello studio HIP,⁷ che ha dimostrato l'efficacia protettiva di risedronato sulle fratture femorali, nelle donne selezionate sulla base di fattori di rischio definiti non scheletrici (difficoltà nei cambiamenti di postura a partire dalla posizione seduta a quella eretta, riscontro anamnestico di cadute nell'ultimo anno, ridotta capacità psicomotoria, ecc) il farmaco non ha sortito alcun effetto.

Queste fratture rappresentano quindi uno "zoccolo duro" sulle quali il trattamento farmacologico non potrà incidere. Le considerazioni che ne derivano sono dupplici: negli studi nei quali si verifica un numero ridotto di eventi questo tipo di fratture potrà certamente incidere pesantemente sui risultati e il vero razionale per avviare un trattamento farmacologico per l'osteoporosi deve essere proprio la bassa massa ossea che al momento rimane ancora il principale determinante dell'effetto antifratturativo.

Conclusione

Lo studio del rapporto tra densità e fratture non può essere considerato una semplice speculazione scientifica e la discussione a volte accesa su questo tema non può rientrare nella ristretta dialettica tra esperti. Enfatizzare i risultati densitometrici o sminuirli per motivi "commerciali" è estremamente pericoloso perché si finisce per mettere in dubbio l'utilità dell'indagine densitometrica.

trica. Non possiamo dimenticare che al momento la BMD rappresenta certamente la metodica fondamentale per la diagnosi di osteoporosi ma anche l'unico parametro facilmente misurabile che, nella pratica clinica di tutti i giorni, può permettere al clinico di monitorare il paziente nel tempo fornendo informazioni, surrogate, di efficacia dell'intervento terapeutico in atto indispensabili per garantire la *compliance* al trattamento.

Bibliografia

1. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C *et al.* **The diagnosis of osteoporosis.** *J Bone Miner Res* 1994;9:1137-41
2. Melton LJ, Kan SH, Wahner HW *et al.* **Lifetime fracture risk: an approach to hip fracture risk assessment based on bone mineral density and age.** *J Clin Epidemiol* 1988;41:1804-09
3. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich Rp *et al.* **Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of non-vertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents.** *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1586-92
4. Wasnich RD, Miller PD. **Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density.** *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:231-36
5. Cummings SR, Karpf DB, Harris F *et al.* **Improvement in spine bone density and reduction in risk of vertebral fractures during treatment with antiresorptive drugs.** *Am J Med* 2002;112:281-89
6. Delmas PD, Zhengqing LI, Cooper C. **Relationship between changes in bone mineral density and fracture risk reduction with antiresorptive drugs: some issues with meta-analyses.** *J Bone Miner Res* 2004;19 (2):330-37
7. McClung M, Geusens P, Miller P *et al.* **Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women.** *N Engl J Med* 2001;344:333-40

FOCUS ON



**Leonardo Sartori,¹
Andrea Venturin²**

¹Dipartimento
di Scienze Mediche
e Chirurgiche,
Università di Padova
²Riabilitazione
Ortopedica, Azienda
Ospedaliera -
Università di Padova

FRATTURA DA FRAGILITÀ: ALTRI ASPETTI DEL RISCHIO

Riassunto *I farmaci impiegati nel trattamento dell'osteoporosi riducono solo in parte il rischio di frattura. L'assunto "caduta = frattura" se non spiega tutto, rende tuttavia ragione di molti eventi fratturativi soprattutto nelle classi d'età più avanzate. Su questo punto un approccio unitario dei medici fisiatristi potrebbe contribuire in maniera incisiva sulla riduzione del rischio di caduta.*

Chi è interessato a collaborare può trovare le necessarie informazioni sul sito www.gibis.org

Il mantenere in buona salute una popolazione anziana, assicurandone l'apporto attivo nel contesto sociale e lavorativo senza incidere eccessivamente sul capitolo della spesa sanitaria, impone di considerare in modo globale e approfondito una delle malattie con maggiore impatto in questa fascia d'età quale la malattia osteoporotica.

A tale stato, infatti, così come alle fratture a essa associate, concorrono fattori diversi quali caratterizzazione genetica, carenze alimentari, ridotta attività fisica, comorbilità, cadute e altri ancora.

La frattura induce, inoltre, modificazioni dell'aspetto (ipercifosi toracica, protrusione addominale, riduzione staturale), alterazioni delle funzioni fisiche (capacità polmonare, alvo, funzionalità muscolare, postura equilibrio, comuni attività quotidiane) nonché dolore, ansietà, depressione, ridotta interazione sociale e peggioramento della qualità di vita fino a quadri di grave menomazione funzionale che richiedono, spesso, assistenza e cure protratte nel tempo.

In un quadro così complesso è difficile individuare un singolo intervento in grado di rispondere a tutte le problematiche e nessun specialista possiede conoscenze diagnostiche e terapeutiche per affrontare le più disparate esigenze. Per questo motivo l'unica risposta possibile, riconosciuta da tempo, è emersa essere l'approccio multidisciplinare.

In questo contesto, l'aspetto fisiocinesiterapico alle problematiche dell'osteoporosi è stato spesso indicato quale componente critico per il trattamento non-farmacologico del paziente osteoporotico.

Purtroppo, nonostante documentati risultati in termini di riduzione della perdita di massa ossea e di prevenzione delle cadute, il ruolo percepito

to in ambito sanitario è ancora del tutto subordinato. A ciò hanno contribuito ragioni storiche come, per esempio, il fatto che molte delle proposte fisiocinesiterapiche, quando non mutate da altre patologie, apparivano spesso improvvisate.

Inoltre, la quasi totalità degli studi, complice anche l'assenza del ritorno economico che caratterizza i *trial* farmacologici, erano di tipo trasversale, con casistiche ridotte e confrontavano spesso soggetti e parametri intrinsecamente diversi quali attività fisica abituale vs. attività fisica saltuaria, esercizi ad alta vs. esercizi a bassa intensità, arto dominante vs. arto non dominante, attività sportiva in corso vs. attività sportiva pregressa ecc. Tutto ciò nonostante siano ormai acquisiti alcuni principi generali quali la specificità dell'esercizio in funzione del sito scheletrico, l'importanza del sovraccarico, la stretta relazione fra massa ossea e durata dello stimolo, la relazione fra valori densitometrici di base progressiva riduzione della risposta al trattamento.

Inoltre, i problemi di tipo metodologico relativi agli strumenti di misura, all'errore di precisione, al parametro di riferimento (contenuto minerale, densità, densità/area, densità/volume) sono stati affrontati metodicamente solo in pochissimi studi. Critico, pertanto, da questo punto di vista, è l'impiego di gruppi randomizzati, la misurazione di segmenti scheletrici effettivamente sottoposti a carico e l'impiego di metodiche con basso errore di precisione.

Parlando di intervento fisiocinesiterapico è inoltre importante aver ben presente lo scopo del trattamento: dolore, massa ossea, sarcopenia e prevenzione delle cadute individuano infatti percorsi diagnostico-terapeutici non necessariamente sovrapponibili. Poca importanza è stata inoltre data alle possibili interazioni fra interventi a carattere fisiatrico e quelli di tipo farmacologico. Da considerare anche che i dati ottenuti su uno specifico gruppo di soggetti (bambini/adolescenti, donne in pre- o post-menopausa, giovani adulti di sesso maschile, anziani, soggetti trattati o non trattati farmacologicamente ecc.) non sono necessariamente estrapolabili ad altri gruppi.

La caduta: un fenomeno da prevenire

Un discorso particolare è poi quello relativo dalla prevenzione delle cadute. La maggior parte delle fratture dell'anziano sono infatti legate a una caduta. La frequenza delle cadute aumenta sensibilmente con l'età, soprattutto nelle donne. Oltre un terzo degli anziani cade almeno una volta all'anno e nella metà dei casi le cadute si accompagnano a fattori predisponenti di natura aspecifica (limitato controllo posturale, ipostenia muscolare, deficit articolari, instabilità). La caduta si verifica poi spesso in ambito noto al paziente (il proprio domicilio) e durante il giorno (in condizioni di buona illuminazione) per cui il contesto abitativo non ha un ruolo sempre determinante.

Anche la debolezza muscolare e la sarcopenia rappresentano fattori di rischio indipendente non solo per le fratture di femore ma anche per le cadute. La sarcopenia che colpisce la persona anziana riduce infatti l'ef-

fetto della trazione muscolare sui segmenti scheletrici con conseguente vera e propria "atrofia da disuso", ma, nel contempo, la perdita di forza muscolare compromette anche la deambulazione, l'equilibrio, la coordinazione e la *performance* neuromuscolare in genere.

Uno scadimento delle prestazioni neuromotorie, sia in termini di maggiore propensione alle cadute che di minor efficienza delle reazioni di difesa al trauma è stato più volte indicato quale fattore predisponente all'evento fratturativo.

Rispetto a soggetti non fratturati della stessa età, negli anziani che sono incorsi in una frattura sono stati infatti descritti, singolarmente o associati fra loro, deficit diversi quali condizioni fisiche scadenti, riduzione dell'acuità visiva, ipostenia muscolare, disturbi dell'equilibrio, rallentata velocità del passo, riduzione degli automatismi difensivi e altri ancora.

Anche in questo caso colpisce tuttavia l'assoluta mancanza di studi prospettici nonostante i risultati ottenuti in termini di miglioramento della forza muscolare, coordinazione, *performance* (salire le scale, alzarsi da una sedia, velocità di marcia ecc.) e stabilità laterale siano generalmente incoraggianti con una riduzione dell'evento caduta nell'ordine del 30-40%.

Osteoporosi e trattamenti appropriati

L'osteoporosi è peraltro una malattia e come tale richiede appropriati trattamenti. Personalmente riteniamo che un trattamento fisioriabilitativo specifico e continuativo determini un miglioramento della prestazione neuromotoria con conseguente riduzione del rischio di caduta soprattutto attraverso un miglioramento del tono e del trofismo muscolare, dell'articolari, della propriocettività, dell'assetto posturale e dell'equilibrio in genere riducendo, nel contempo, anche la perdita della massa ossea.

Se da un lato questi dati ci confortano, dall'altro l'indaginosità delle valutazioni e il lungo periodo di trattamento richiesto pone alcune problematiche in relazione al grande numero di pazienti teoricamente in grado di beneficiare del trattamento.

È peraltro ovvio che, singolarmente inteso, l'intervento fisiocinesiterapico non è proponibile nel trattamento di una malattia a eziologia complessa quale l'osteoporosi, ma è altrettanto evidente che intervenire sulla carenza di stimolo meccanico e/o sistemico fornisca un importante vantaggio aggiuntivo. Non va infatti dimenticato che la malattia osteoporotica prevede, accanto alla lesione biologica (perdita di massa ossea), quella clinica (frattura) e che sulla prevenzione del rischio di caduta il ruolo dell'esercizio fisico è sicuramente più importante di quello finalizzato all'incremento della mineralizzazione.

Conclusioni

Nell'ottica di un approccio multidisciplinare alle fratture da fragilità, in occasione del Congresso Nazionale del GIBIS svoltosi a Montecatini Terme il 3-5 dicembre 2003, si è tenuto un incontro fra i medici fisiatristi presenti allo scopo di individuare tematiche di interesse comune. Uno dei punti critici emerso è stato quello suaccennato relativo alla disparità fra

richiesta di prestazioni e risorse disponibili. È emersa pertanto la necessità di definire approcci comuni caratterizzati da semplicità delle proposte, accessibilità ai trattamenti, sicurezza, *compliance* e costi quanto più possibile contenuti.

La conclusione è stata quella di raccogliere le esperienze dei diversi centri per individuare un protocollo condivisibile da utilizzare su vasta scala e da rivalutare poi in un successivo incontro.

SELEZIONE ABSTRACT

SEZIONE A

Questa sezione riporta degli "Abstract" selezionati dal capo redattore e completati da un commento editoriale

Effetto del trattamento con paratormone o con alendronato e di quello combinato (paratormone+alendronato) in maschi osteoporotici

Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL et al.
Endocrine Unit, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston 02114, USA
 N ENGL J MED 2003; 349 (13):1216-26

Presupposti. Il paratormone agisce stimolando sia la neoformazione che il riassorbimento osseo e pertanto è possibile che la combinazione del paratormone con un inibitore del riassorbimento osseo possa amplificarne l'effetto sulla densità ossea.

Materiali e Metodi. Una popolazione di 83 uomini, di età compresa tra i 46 e gli 85 anni e con bassa densità ossea, è stata suddivisa in tre gruppi: il primo gruppo di 28 soggetti ha assunto alendronato (10 mg/die), il secondo gruppo di 27 soggetti è stato trattato con paratormone (40 mcg/die per via sottocutanea) e il terzo gruppo di 28 soggetti con i due trattamenti combinati. La terapia con alendronato è stata proseguita per 30 mesi. Il paratormone è stato avviato dopo 6 mesi di terapia con alendronato.

La densità minerale ossea è stata valutata semestralmente con tecnica DXA a livello della colonna lombare, del femore prossimale, della diafisi

radiale e del *total body*. La densità trabecolare della colonna lombare è stata misurata all'inizio dello studio e al trentesimo mese mediante metodica TAC quantitativa (QCT: *quantitative computed tomography*). Una determinazione dei livelli di fosfatemia alcalina è stata eseguita ogni 6 mesi. L'obiettivo primario dello studio era relativo all'entità delle variazioni della densità ossea vertebrale in proiezione antero-posteriore.

Risultati. L'aumento della densità minerale ossea della colonna lombare nei soggetti trattati con paratormone è stato significativamente maggiore rispetto a quello registrato negli altri due gruppi ($p < 0,001$ per entrambi i confronti). L'incremento della densità ossea al collo femorale è stato significativamente superiore nel gruppo trattato con paratormone sia rispetto al gruppo trattato con alendronato ($p < 0,001$) che rispetto al gruppo in terapia combinata ($p < 0,01$). L'aumento densitometrico a carico della colonna lombare è stato significativamente maggiore con la terapia combinata rispetto alla semplice terapia con alendronato ($p < 0,001$).

Dopo 12 mesi le variazioni dei livelli di fosfatemia alcalina sono risultate significativamente maggiori nel gruppo trattato con paratormone rispetto a quelle emerse negli altri 2 gruppi in trattamento con alendronato o con la terapia combinata ($p < 0,001$ per entrambi i confronti).

Conclusioni. Alendronato riduce l'azione positiva del paratormone sulla densità ossea lombare e del collo femorale nell'uomo. Questo effetto potrebbe essere conseguente a una parziale inibizione, da parte di alendronato, dell'attività stimolante del paratormone sulla neoformazione ossea.

Effetto del trattamento con paratormone o con alendronato e di quello combinato (paratormone+alendronato) nell'osteoporosi post-menopausale

Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE et al.

Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco, CA 94105, USA

N ENGL J MED 2003; 349 (13):1207-15

Presupposti. L'ormone paratiroideo aumenta la resistenza ossea grazie alla sua azione di stimolo sulla neoformazione ossea al contrario di quello che accade con i farmaci antiriassorbitivi che, invece, riducono il riassorbimento osseo. È stato condotto uno studio clinico randomizzato e controllato in doppio cieco su paratormone e alendronato per valutare se l'uso concomitante delle due molecole induca effetti densitometrici maggiori rispetto a quanto si ottiene con i due singoli farmaci.

Materiali e Metodi. Duecentotrentotto donne in menopausa (che non stavano usando bisfosfonati) con bassa massa ossea a livello femorale o vertebrale (T -score $< -2,5$ o T -score $< -2,0$ in aggiunta a un altro fattore di rischio di osteoporosi) sono state suddivise in maniera randomizzata in 3 gruppi: un gruppo ha avviato trattamento quotidiano con paratormone (1-84) (100 mcg; 119 donne), un secondo gruppo con alendronato (10 mg/die; 60 donne) e un gruppo con entrambi i farmaci (59 donne). Lo studio ha avuto una durata di un anno. La densità minerale ossea è stata valutata a livello vertebrale e femorale mediante metodica DXA e QCT. Uno studio sui marker di turnover osseo è stato eseguito su campioni di sangue raccolti a digiuno.

Risultati. La densità minerale ossea alla colonna è aumentata in tutti e 3 i gruppi di trattamento e non sono emerse differenze significative tra gli aumenti registrati con il paratormone da solo e con la terapia combinata. La densità volumetrica dell'osso trabecolare della colonna è aumentata in maniera rilevante in tutti e tre i gruppi anche se l'incremento emerso nel gruppo in paratormone è risultato circa il doppio di quello trovato in ciascuno degli altri due gruppi. I marker di neoformazione ossea sono risultati notevolmente aumentati nel gruppo paratormone ma non in quello in terapia combinata

mentre quelli di riassorbimento osseo sono andati incontro a una diminuzione sia nel gruppo in terapia combinata che nel gruppo alendronato.

Conclusioni. Non vi è stata alcuna evidenza di una eventuale sinergia tra paratormone e alendronato. Le variazioni della densità volumetrica dell'osso trabecolare, del volume dell'osso corticale del femore e dei livelli dei marker di turnover osseo fanno supporre che un concomitante utilizzo di alendronato possa in parte contrastare gli effetti anabolizzanti del paratormone. Studi di maggior durata sulle fratture sono necessari per determinare se e come un trattamento con antiriassorbitivi possa essere utilizzato in maniera ottimale in associazione con il paratormone.

COMMENTO EDITORIALE

Teriparatide ha reso per la prima volta possibile un trattamento anabolizzante sull'osso, aprendo nuovi orizzonti terapeutici in uno scenario finora monopolizzato dai farmaci inibitori del riassorbimento osseo.

In questi due studi è stato valutato l'effetto del trattamento combinato alendronato + teriparatide. Il primo studio è stato condotto da **Finkelstein et al.** (*N Engl J Med* 2003; 349 (13): 1216-26) in soggetti pre-trattati con alendronato.

L'effetto anabolizzante del PTH si ritiene si realizzi tramite meccanismi differenti: agendo direttamente sulle *resting surfaces* attivando le *lining cells* in osteoblasti attivi e positivamente il bilancio a livello delle singole BMU. Alendronato, come tutti gli inibitori del riassorbimento, è in grado di ridurre sensibilmente il numero delle BMU attivate e quindi il numero di BMU che possono positivamente il proprio bilancio sotto effetto del PTH. Ciò giustificherebbe la mancanza di un effetto sinergico tra i 2 trattamenti.

Lo studio di **Black et al.** (*N Engl J Med* 2003; 349 (13): 1207-15) ha valutato anche la densità volumetrica e il volume corticale mediante metodiche TAC dimostrando come la terapia con PTH sia in grado di aumentare lo spessore delle corticali, la cui densità volumetrica, proprio per l'aumento del turnover, tuttavia si riduce, fornendo la spiegazione dell'apparente ridotto effetto del PTH sulla densità areale dei siti periferici.

Questi due studi pur interessanti dal punto di vista fisiopatologico non rispondono al quesito clinico fondamentale che si accompagna alla disponibilità del PTH per uso terapeutico nell'osteoporosi: nei soggetti trattati con bisfosfonati in cui vogliamo avviare terapia con PTH, quanto precocemente va sospeso il trattamento antirassorbitivo?

L'effetto del trattamento con alendronato sulla massa ossea persiste fino a 7 anni dopo la sua sospensione: studio su donne danesi in menopausa

Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P et al.

Center for Clinical and Basic Research A/S, Ballerup Byvej 222, Ballerup, Denmark

BONE 2003; 33 (3): 301-7

È noto che alendronato riduce il *turnover* osseo e aumenta la massa ossea. Tuttavia, poco si sa riguardo la durata del suo effetto sull'osso una volta che il trattamento sia stato interrotto. L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare gli effetti a lungo termine sulla densità ossea (BMD) e sul *turnover* osseo di diversi dosaggi di alendronato una volta che il trattamento fosse stato sospeso. Lo studio ha coinvolto 203 donne in menopausa che in precedenza avevano partecipato a due trial clinici randomizzati e controllati *versus* placebo. Dopo un periodo di trattamento orale con alendronato a vari dosaggi (da 2,5 mg/die a 20 mg/die) della durata di 2, 4 o 6 anni, le pazienti sono state seguite, rispettivamente, per 7, 5 e 3 anni dopo la sospensione della terapia. La BMD lombare, femorale e radiale è stata misurata mediante metodica DXA. La valutazione del *turnover* osseo ha previsto la misurazione sierica dei telopeptidi C-terminali del collagene di tipo I (CTX) e dell'osteocalcina.

Dopo 7 anni dalla sospensione del trattamento, le donne che avevano assunto alendronato (2,5-10 mg/die) per 2 anni presentavano una BMD migliore (+3,8%) rispetto a quelle in placebo. L'effetto era proporzionalmente maggiore nelle donne che avevano ricevuto il trattamento per 4 anni (+5,9%; $p=0,02$) o 6 anni (+8,6%; $p=0,002$). In

ogni caso l'effetto maggiore è emerso nelle donne trattate con alendronato 20 mg/die per 2 anni (+9,7%; $p=0,01$ vs. placebo). L'entità della perdita ossea dopo la sospensione del trattamento con alendronato è risultata simile a quella osservata nel gruppo in placebo. I *marker* ossei hanno mostrato la tendenza a ritornare verso i livelli normali anche se l'effetto del trattamento è rimasto evidente per molti anni dopo la sospensione.

Questo studio ha dimostrato che l'efficacia di alendronato nel prevenire la perdita di massa ossea è proporzionale alla durata del trattamento. La velocità della perdita ossea dopo la sospensione di alendronato è sovrapponibile a quella che si verifica normalmente nelle donne in menopausa.

È stato possibile documentare un effetto residuo sulla densità ossea fino a 7 anni dopo la sospensione del trattamento.

COMMENTO EDITORIALE

Sono ormai oltre 10 anni che alendronato viene utilizzato con successo nel trattamento dell'osteoporosi e varie esperienze cliniche sono pubblicate riguardo i suoi effetti densitometrici nel lungo termine. Meno numerose sono invece le informazioni relative al *follow-up* dopo sospensione della terapia. Quelle disponibili finora (che emergono, per esempio, dal proseguimento dello studio pilota avviato da Liberman) hanno documentato come una volta sospeso il trattamento vi sia una stabilizzazione dei valori di massa ossea anche per molti anni, malgrado la ripresa del *turnover* osseo.

In questo studio alla sospensione del trattamento (anche di lunga durata: fino a 6 anni) si documenta la ripresa del *turnover* osseo a cui non ha fatto seguito l'accelerazione della perdita di massa ossea tipicamente osservata dopo terapia protratta con estrogeni. Questo dato conferma che alle dosi terapeutiche i bisfosfonati, anche se utilizzati per lungo tempo, non hanno effetti persistenti sul *turnover* osseo per cui non esiste il rischio di un'esagerata e permanente inibizione funzionale del riassorbimento osseo.

L'effetto di un ciclo di terapia persiste anche dopo 7 anni dalla sospensione e l'entità del vantaggio appare proporzionale alla durata del trattamento.

Gravità delle fratture vertebrali pregresse e rischio di nuove fratture vertebrali e non vertebrali: risultati dallo studio MORE

Delmas PD, Genant HK, Crans GC et al.

University Claude Bernard of Lyon and INSERM Research Unit 403, Hopital Edouard Herriot, Lyon, France

BONE 2003; 33 (4):522-32

Le pregresse fratture e la densità minerale ossea basale (BMD) predicono il rischio di nuove fratture. L'obiettivo di questa analisi è quello di esaminare se la gravità delle fratture vertebrali presenti all'inizio dello studio possa predire il rischio di nuove fratture vertebrali e di quelle non vertebrali. Nello studio MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*), randomizzato, controllato in doppio cieco della durata di 3 anni, sono state coinvolte 7705 donne in menopausa con osteoporosi (bassa BMD o pregressa frattura vertebrale) suddivise in maniera randomizzata ad assumere placebo, raloxifene 60 mg/die o raloxifene 120 mg/die.

Analisi a posteriori hanno studiato:

- l'associazione tra la gravità delle fratture già presenti all'inizio dello studio e il rischio di nuove fratture nel gruppo placebo;
- l'effetto di placebo, raloxifene 60 mg/die e raloxifene 120 mg/die sul rischio di nuove fratture nel gruppo di donne con le più gravi pregresse fratture vertebrali (n = 614). La gravità delle fratture vertebrali è stata determinata visivamente mediante l'analisi semiquantitativa delle radiografie e classificata sulla stima della riduzione delle altezze vertebrali. Le fratture non-vertebrali riferite sono state confermate radiograficamente. La gravità delle fratture vertebrali pregresse all'inizio dello studio ha predetto il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali alla fine dei 3 anni. Nelle donne senza pregresse fratture la percentuale di soggetti che è andata incontro a una frattura vertebrale o non vertebrale è stata, rispettivamente, pari a 4,3% e 5,5%. Se consideriamo invece le donne con pregresse fratture vertebrali di grado lieve, moderato e severo l'incidenza di nuove fratture vertebrali è stata, rispettivamente, pari a 10,5%; 23,6% e 38,1% e quella delle nuove fratture non vertebrali pari a 7,2%, 7,7% e 13,8%, rispettivamente.

Anche il numero delle pregresse fratture vertebrali e la BMD basale sono in grado di predire il rischio di

fratture vertebrali; ma solo il grado di severità di queste fratture vertebrali pregresse ha dimostrato una capacità predittiva delle fratture non vertebrali che è rimasta significativa anche dopo aver corretto il dato per le caratteristiche basali compresa la BMD.

Nelle pazienti con severe fratture vertebrali pregresse, raloxifene (60 mg/die) ha ridotto significativamente il rischio di nuove fratture vertebrali [RR 0,74 (IC 95% 0,54-0,99); p=0,048] e non vertebrali (clavicola, omero, polso, bacino, femore e gamba) [RH 0,53 (IC 95% 0,29-0,99); p=0,046] a 3 anni. Per prevenire con raloxifene 60 mg/die una nuova frattura a 3 anni nelle donne con fratture vertebrali gravi al *baseline* il NNT (*number needed to treat*) è risultato pari a 10 se consideriamo la frattura vertebrale e pari a 18 per quella non vertebrale. Simili sono i risultati se prendiamo in considerazione il gruppo trattato con raloxifene 120 mg/die.

In conclusione la gravità delle fratture vertebrali al *baseline* rappresenta il migliore predittore indipendente del rischio di nuove fratture (vertebrali e non vertebrali). Raloxifene è in grado di ridurre il rischio di nuove fratture vertebrali e non vertebrali nel sottogruppo di donne con gravi fratture vertebrali basali. Queste fratture potrebbero essere espressione di un deterioramento microarchitetturale, indipendente dal BMD, che potrebbe sostenere l'aumento della fragilità scheletrica.

COMMENTO EDITORIALE

È noto che la frattura vertebrale rappresenta un importante fattore di rischio indipendente di nuove fratture che aggrava pesantemente la prognosi dell'osteoporosi. Sappiamo, inoltre, che il rischio di frattura aumenta in maniera esponenziale all'aumentare del numero di fratture vertebrali presenti. In questo studio per la prima volta è stato documentato come anche la "gravità" della frattura vertebrale (quantificata mediante analisi semiquantitativa) è in grado di predire il rischio di nuove fratture vertebrali e non vertebrali. I farmaci in grado di ridurre il rischio di frattura in realtà riducono anche la gravità delle fratture vertebrali (come dimostra questo lavoro per raloxifene) e, pertanto, i pazienti si fratturano meno e se si fratturano lo fanno in maniera meno severa. Questo aspetto non deve essere dimenticato quando si valuta l'efficacia di un trattamento: se un paziente trattato si frattura non è quindi corretto considerarlo *non-responder*.

SEZIONE B

Questa sezione riporta una selezione di "Abstract" di articoli recentemente pubblicati

Effetto densitometrico di alendronato sulla parte distale del femore e prossimale della tibia dopo impianto di protesi totale di ginocchio

Wang CJ, Wang JW, Weng LH et al.

Department of Orthopedic Surgery, Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung Medical Center, Niao-Sung Hsiang, Taiwan
J BONE JOINT SURG AM 2003;85-A(11):2121-6

Presupposti. La densità minerale e le proprietà meccaniche delle ossa del ginocchio sono strettamente correlate tra loro. Alendronato è un farmaco che si è dimostrato efficace nel trattamento dell'osteoporosi e nel ridurre l'incidenza di fratture osteoporotiche. L'obiettivo di questo studio è quello di valutare l'effetto di alendronato sulla densità ossea a livello della parte distale del femore e prossimale della tibia in donne sottoposte a impianto di artroprotesi totale di ginocchio.

Materiali e Metodi. Novantasei donne con una età media di 70 anni, sottoposte a impianto di artroprotesi totale di ginocchio sono state randomizzate in 2 gruppi. Il gruppo in trattamento ha assunto alendronato 10 mg/die per 6 mesi a differenza del gruppo di controllo che non ha eseguito alcuna terapia. La valutazione densitometrica della parte distale del femore e prossimale della tibia è stata eseguita: prima dell'operazione e successivamente dopo 6 e 12 mesi dall'intervento.

Risultati. Nel gruppo di controllo è stato registrato un calo significativo della densità ossea sia a livello del femore distale (-13,8%, $p < 0,001$ e -7,8%, $p = 0,003$, rispettivamente a 6 e 12 mesi) che a livello della parte prossimale della tibia (-6,6%, $p = 0,002$; e -3,6%, $p = 0,141$, rispettivamente a 6 e 12 mesi). Al contrario nel gruppo trattato, la densità minerale ossea è andata incontro a un significativo incremento. Nel segmento distale del femore l'aumento della densità è stato pari a +10% ($p = 0,010$) e +1,9% ($p = 0,049$) rispettivamente dopo 6 e 12 mesi, mentre a livello della ti-

bia l'incremento ha raggiunto il +9,4% ($p < 0,001$) e il +5,4% ($p = 0,032$) rispettivamente dopo 6 e 12 mesi. Le differenze globali in termini densitometrici tra gruppo trattato e di controllo sono risultate significative sia a livello femorale ($p = 0,033$) che a livello tibiale ($p = 0,011$).

Conclusioni. In questo studio eseguito su donne sottoposte a intervento di impianto di artroprotesi totale di ginocchio è stata riscontrata una significativa perdita di massa ossea che si realizza nei primi mesi dopo l'intervento sia a livello del segmento distale del femore, che di quello prossimale della tibia. La somministrazione orale di alendronato nei 6 mesi successivi all'intervento si è invece dimostrata in grado di indurre un significativo aumento della densità ossea. Anche se i possibili benefici clinici di alendronato dopo l'impianto di protesi di ginocchio rimangono da dimostrare e la durata del *follow-up* di questo studio sia abbastanza ridotta, il miglioramento densitometrico ottenuto potrebbe in realtà avere una rilevanza clinica sull'attecchimento protesico e sull'incidenza di fratture periprotetiche dopo impianto di protesi di ginocchio.

La terapia con alendronato in soggetti di sesso maschile affetti da osteoporosi primitiva: studio longitudinale della durata di 3 anni

Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A et al.

Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrino-Metaboliche e Biochimica; Università di Siena, Italia
CALCIF TISSUE INT 2003;73(2):133-9

I bisfosfonati sono stati largamente usati nel trattamento dell'osteoporosi in soggetti di sesso femminile, mentre finora scarsi dati sono disponibili riguardo il loro uso in soggetti di sesso maschile. L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'effetto sia densitometrico che ultrasonografico di un trattamento di 3 anni con alendronato su maschi con osteoporosi primitiva.

Sono stati studiati 77 maschi osteoporotici (età media: $57,1 \pm 10,8$ anni) di cui 39 hanno completato un trattamento di 3 anni o con alendronato (10 mg/die) e calcio (1000 mg/die) e 38 con so-

lo calcio. All'inizio dello studio e successivamente a intervalli di 12 mesi è stata valutata la BMD lombare e femorale (collo femorale e femore totale) mediante metodica DXA (Hologic); la velocità di propagazione dell'onda ultrasonora (*speed of sound*: SOS), l'attenuazione del fascio ultrasonografico (*broadband ultrasound attenuation*: BUA) e lo Stiffness (S) del calcagno mediante strumento Achilles Plus (Lunar).

Alendronato ha significativamente aumentato la BMD lombare del 4,2% a un anno, del 6,3% a 2 anni e dello 8,8% a 3 anni. Per quanto riguarda invece il femore, la BMD del collo femorale e quella del femore totale sono aumentate rispettivamente del 2,1% e 1,6% a un anno, del 3,2% e 2,9% a 2 anni e del 4,2% e 3,9% a 3 anni. Nel gruppo trattato con alendronato i parametri ultrasonografici: BUA e Stiffness sono andati incontro ad aumenti che hanno raggiunto la significatività dopo 2 anni (+3,2% e +4,9%, rispettivamente) e 3 anni di terapia (+3,8% e +6,0%, rispettivamente).

La BMD lombare si è dimostrata il parametro più sensibile, mentre la sensibilità longitudinale dei parametri US del calcagno e della BMD femorale è risultata del tutto simile.

In conclusione, i risultati di questo studio confermano come alendronato rappresenti un importante progresso terapeutico nella gestione dell'osteoporosi maschile. La BMD lombare si dimostra il parametro migliore nel monitoraggio dell'effetto di alendronato sulla massa ossea in soggetti osteoporotici di sesso maschile.

Trattamento con alendronato dell'osteoporosi primitiva maschile conclamata: studio prospettico, comparativo, con 2 bracci, della durata di 3 anni

Ringe JD, Dorst A, Faber H et al.

Medical Clinic 4, Klinikum Leverkusen, University of Cologne, 51375, Leverkusen, Germany

RHEUMATOL INT 2003, SEP. 10

Questo studio clinico di 3 anni, in aperto, prospettico ha confrontato la tollerabilità e gli effetti sulla densità minerale ossea (BMD), sugli eventi fratturativi,

sull'altezza corporea e sulla rachialgia di un trattamento con alendronato (ALN=10 mg/die) o con alfa-calcidolo (AC=1 mcg/die) in 134 uomini con osteoporosi primitiva conclamata. Tutti i pazienti hanno assunto anche 500 mg/die di calcio. La BMD è stata misurata a livello spinale e del collo femorale mediante metodica DXA. La radiografia della colonna è stata eseguita all'inizio dello studio e successivamente ogni 12 mesi e le radiografie sono state analizzate da un radiologo in cieco relativamente al trattamento in corso. Dopo 3 anni nei pazienti in AC è stato documentato un incremento significativo della densità lombare del 3,5% contro un incremento medio dell'11,5% emerso nei soggetti in ALN ($p<0,0001$ tra i 2 gruppi). Per quanto riguarda il collo femorale, l'aumento della BMD è stato pari al +2,3% e +5,8%, rispettivamente, nel gruppo in AC e in ALN ($p=0,0015$ tra i 2 gruppi). Alla fine dei 3 anni nel gruppo trattato con AC, l'incidenza di nuove fratture vertebrali ha raggiunto il 24,2% contro il 10,3% del gruppo in ALN ($p=0,040$). Nei soggetti in ALN è stata registrata un'inferiore perdita di altezza corporea. Nessuna differenza è invece emersa relativamente alle fratture non vertebrali e alla rachialgia. Entrambe le terapie sono risultate ben tollerate con una compliance >90%.

In conclusione, malgrado il trattamento con AC comporti significativi aumenti della BMD, l'efficacia di ALN risulta maggiore sia in termini di BMD, che di riduzione dell'incidenza di fratture.

Effetto di 4 anni di trattamento con clodronato mono-settimanale nella prevenzione della perdita ossea da corticosteroidi e delle fratture in pazienti con artrite: valutazione con metodica DXA e ultrasonografica

Frediani B, Falsetti P, Baldi F et al.

Institute of Rheumatology, University of Siena, Siena, Italy

BONE 2003;33(4):575-81

L'obiettivo di questo studio controllato contro placebo è stato quello di valutare se clodronato somministrato una volta alla settimana fosse in grado di prevenire l'osteoporosi in soggetti con

artrite all'inizio del trattamento steroideo. Centosessantatré pazienti di età compresa tra i 18 e 90 anni di età, affetti da artrite reumatoide o psoriasica, sono stati suddivisi in maniera randomizzata a ricevere clodronato (100 mg/im/settimana) più calcio e vitamina D (1000 mg e 800 UI/die, rispettivamente) oppure solo il calcio e vitamina D. Tutti i pazienti avevano avviato terapia con prednisone o equivalenti entro i precedenti 100 giorni e presentavano una densità minerale ossea <2,5 DS al di sotto della media dei soggetti giovani sani a livello lombare o del collo femorale. Il risultato principale è stata la documentazione nei 2 gruppi di una differente variazione media rispetto al *baseline* della densità minerale ossea lombare, femorale (collo femorale e femore totale) e del *total body* valutate dopo 12, 24, 36 e 48 mesi. Sono state inoltre valutate le variazioni a carico dell'indice di *stiffness* valutato mediante ultrasonografia e l'incidenza di nuove fratture vertebrali. Nessuna variazione significativa della densità ossea e dell'indice di *stiffness* è emersa nel gruppo trattato con clodronato (più calcio e vitamina D), mentre tali parametri sono andati incontro a una riduzione significativa nel gruppo trattato con solo calcio e vitamina D. A 48 mesi la differenza tra la variazione media rispetto al *baseline* tra i 2 gruppi è stata pari a 8,78±1,4% a livello lombare (p<0,01); 7,31±1,12% a livello del collo femorale (p<0,01); 7,92±1,93% a livello del trocantere (p<0,01); 8,39±1,80% a livello del femore totale (p<0,01); 6,94±1,09% a livello del *total body* (p<0,01) e 9,38±2,21% a livello dello *stiffness* del calcagno (p<0,01).

A seconda del sito scheletrico considerato una percentuale variabile tra l'85 e il 98% dei soggetti trattati con clodronato ha presentato variazioni densitometriche entro il *least significant change* della densitometria (la modificazione densitometrica minima che può essere considerata significativa), mentre il 100% dei soggetti in calcio e vitamina D ha avuto perdite densitometriche superiori.

Nel gruppo clodronato, rispetto al gruppo calcio e vitamina D, è stata inoltre registrata una riduzione del rischio relativo sia di fratture vertebrali (RR =0,63; IC 95% 0,35-0,98) che di fratture vertebrali multiple (RR =0,25; IC 95% 0,15-0,91).

In conclusione, da questi dati emerge che l'uso

intermittente di clodronato per via intramuscolare una volta alla settimana rappresenta una terapia sicura per la prevenzione dell'osteoporosi cortisonica in pazienti con artrite reumatoide.

Trattamento endovenoso ciclico con neridronato nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale

Braga V, Gatti D, Colapietro F et al.

Rheumatology Unit, Valeggio S/M, University of Verona, Italy
Bone 2003;33(3):342-5

I bisfosfonati sono utilizzati con successo nel trattamento dell'osteoporosi anche se la via orale spesso si accompagna a una perdita di *compliance*. In questo lavoro vengono riportati i risultati di uno studio clinico nel quale è stato utilizzato un aminobisfosfonato, neridronato somministrato per via infusiva (ev). Lo studio ha coinvolto 78 donne in post-menopausa con una densità minerale ossea (BMD) lombare almeno -2,5 DS al di sotto del picco di massa ossea. I pazienti sono stati suddivisi in maniera randomizzata in due gruppi: il primo gruppo (n = 39 pazienti) è stato trattato per 2 anni con 50 mg di neridronato per via infusiva ogni 2 mesi oltre alla supplementazione con calcio (500 mg/die) e vitamina D (400 UI/die), il secondo gruppo (di controllo: n = 39 pazienti) solo con i supplementi di calcio e vitamina D. Il trattamento è stato proseguito per 2 anni con un successivo *follow-up* di un anno in cui tutti i pazienti hanno assunto solo calcio e vitamina D. Neridronato è stato ben tollerato, segnaliamo solo la comparsa, in tre pazienti, di una tipica reazione di fase acuta dopo la prima infusione. Nel gruppo di controllo non sono emerse variazioni significative né della BMD né dei *marker* ossei. Nel gruppo neridronato la BMD è andata incontro a un progressivo aumento che alla colonna ha raggiunto il +7,4±6,1% e al collo femorale il 5,8±8,2% alla fine del secondo anno. Nel successivo anno di *follow-up* questi aumenti sono rimasti invariati in entrambi i siti.

I livelli sierici dell'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina (*bone ALP*) e del telopeptide C terminale del collagene tipo I (s-CTX) si sono ridotti in ma-

niera significativa entro due mesi di terapia. I valori di *bone Alp* dopo sei mesi si sono stabilizzati intorno al -35% mentre per quanto riguarda il CTX il valore minimo (-47%) è stato raggiunto solo alla fine del trattamento con neridronato. Entrambi i marcatori ossei sono ritornati quasi ai livelli basali dopo un anno di sospensione del trattamento. Nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale 50 mg di neridronato somministrato per via infusiva ogni 2 mesi si accompagna ad aumenti della BMD che sono tra i maggiori tra quelli ottenuti con l'uso dei bisfosfonati.

Effetto di raloxifene sul rischio di nuove fratture vertebrali in donne in menopausa con osteopenia o osteoporosi: rianalisi del MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation)

Kanis Ja, Johnell O, Black DM et al.

WHO Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, Sheffield, UK

BONE 2003;33(3):293-300

Raloxifene riduce il rischio di frattura in donne in menopausa con osteoporosi ed osteoporosi conclamata, ma la sua efficacia su donne con osteopenia non è ancora stata studiata.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare l'effetto di raloxifene sul rischio di frattura vertebrale in donne in menopausa con osteope-

nia e confrontare questo effetto protettivo con quello emerso nelle donne con una diagnosi densitometrica di osteoporosi definita sulla base del *T-score* femorale. Sono state prese in considerazione 3204 donne in menopausa del *trial* MORE con osteopenia o con osteoporosi senza fratture vertebrali basali. Dal confronto col placebo è emerso che raloxifene 60 mg/die è in grado di ridurre il rischio di nuove fratture vertebrali a 3 anni in maniera indipendente dai livelli basali della BMD del femore totale. Il rischio relativo di nuove fratture vertebrali nel gruppo raloxifene rispetto a quello placebo è stato pari a 0,53 (IC 95% 0,32-0,88) nei soggetti con osteopenia e pari a 0,31 (0,06-0,71), invece, nelle donne con osteoporosi.

Se consideriamo il gruppo trattato con raloxifene la percentuale di fratture vertebrali è risultata simile sia nelle donne con osteoporosi (2%) che in quello con osteopenia (1,9%). Per quanto riguarda invece le fratture vertebrali sintomatiche nel gruppo in raloxifene con osteopenia il rischio relativo è risultato pari a 0,25 (0,04-0,63) rispetto a placebo. Nessuna frattura vertebrale sintomatica si è invece realizzata nelle donne osteoporotiche in raloxifene, mentre 4 casi sono occorsi nelle donne in placebo.

Concludiamo, pertanto, che il trattamento con raloxifene 60 mg /die riduce in maniera significativa il rischio di nuove fratture vertebrali e nuove fratture vertebrali sintomatiche nelle donne in menopausa con osteoporosi od osteopenia ma senza pregresse fratture vertebrali.

N@VIGANDO

RIVISTE

Journal of Bone and Mineral Research

È una delle riviste ufficiali dell'*American Society for Bone and Mineral Research* (sito dell'ASBMR) nelle cui pagine vengono trattati i seguenti argomenti: endocrinologia, fisiologia, biologia cellulare, patologia, genetica molecolare, epidemiologia, medicina interna, reumatologia, ortopedia, odontoiatria, nefrologia, farmacologia, nutrizione, ginecologia e pediatria.

L'accesso *full-text* è gratuito per i membri dell'ASBMR. I visitatori possono navigare nel sito, effettuare ricerche bibliografiche, scaricare gratuitamente gli abstract e gli articoli del mese *full-text*. Sito in lingua inglese.

www.jbmr-online.org

Journal of Orthopaedics and Traumatology

La rivista, organo ufficiale della Società Italiana di Ortopedia e Traumatologia (SIOT), pubblica articoli originali riguardanti applicazioni cliniche e ricerche nel campo ortopedico e della chirurgia così come note tecniche, brevi comunicazioni, commenti e *case report*.

Scopo della rivista è quello di porsi quale mezzo di comunicazione e scambio di opinioni riguardanti i vari aspetti delle problematiche ortopediche. Per promuovere la ricerca medica italiana in un contesto internazionale, la rivista ha scelto la lingua inglese quale lingua ufficiale di tutti i lavori.

È disponibile anche in formato elettronico al sito Springer con possibilità di scaricare gratuitamente gli abstract. Sito in lingua inglese.

www.springerlink.com

Archivio di Ortopedia e Reumatologia

La rivista, pubblicazione dell'Istituto Ortopedico Gaetano Pini, intende promuovere l'attività scientifica dell'Istituto, lo scambio culturale e l'aggiornamento tecnico e professionale. Essa raccoglie contributi scientifici di carattere ortopedico, traumatologico e reumatologico, nonché rubriche riguardanti notizie sulle attività dell'Istituto e varie informazioni di settore. L'edizione cartacea è affiancata da una versione elettronica disponibile *on-line* all'interno del sito dell'Istituto. Sito in lingua italiana.

www.gpini.it



SOCIETÀ SCIENTIFICHE

The Paget Foundation

Pagina della Fondazione dove trovare informazioni, per il medico e il paziente, sulla malattia di Paget, iperparatiroidismo primario, displasia fibrosa, osteopetrosi e complicazioni di alcuni tumori ossei. Sito in lingua inglese.

www.paget.org

Foundation for Osteoporosis Research & Education

Foundation for Osteoporosis Research & Education (FORE), centro di ricerche *no-profit*, è una fondazione completamente dedicata alla prevenzione dell'osteoporosi attraverso la ricerca e l'educazione della comunità medica e del pubblico. Fornisce i materiali per la prevenzione ragionata del rischio, per la diagnosi precoce e per l'eventuale trattamento. La Fondazione è un sito di ricerche cliniche dove è possibile trovare anche lo "Stato dell'arte" della valutazione della densità ossea. Sito in lingua inglese.

www.FORE.org

National Osteoporosis Foundation

La *National Osteoporosis Foundation* (NOF) è la principale organizzazione *no-profit* dedicata esclusivamente alla promozione del benessere osseo con il fine di ridurre l'aumento dei casi di osteoporosi e delle fratture a essa associate. Il suo fine è quello di trovare una cura per la malattia attraverso programmi di ricerca ed educazione. La Fondazione esplica i propri fini attraverso i seguenti obiettivi: aumentare le conoscenze del pubblico sulla prevenzione, diagnosi e trattamento dell'osteoporosi; promuovere e provvedere alla realizzazione dei professionisti della salute; supportare ricerche mediche e iniziative educazionali; fornire informazioni ai pazienti e alle loro famiglie; ricerca di fondi. Sito in lingua inglese.

www.nof.org



WEB MEDICINA

Free Medical Journals

È il portale che offre il miglior servizio attualmente reperibile sulla Rete e un elenco di link a tutte le riviste gratuitamente accessibili in Rete. Sito in lingua inglese.

www.freemedicaljournals.com

Meetings

Database su congressi medici che permette di limitare la ricerca per parole chiave, argomento, città, stato, anno (la registrazione è gratuita). Sito in lingua inglese.

www.meetingsnet.com/

Amedeo

È un portale che permette, dopo aver selezionato l'area tematica d'interesse tra quelle disponibili nella *homepage*, di accedere a una selezione degli abstract tratti dalle più recenti pubblicazioni. Interessante è il servizio che, tramite posta elettronica, permette di essere informati degli articoli sul tema prescelto pubblicati dalle riviste a cui si è interessati. Tra le riviste selezionate per il settore osteoporotico troviamo (in ordine alfabetico): Am J Med; Ann Intern Med; Br J Radiol; Clin Orthop; Drugs Aging; Dtsch Med Wochenschr; Endocrinol Metab Clin North Am; J Bone Joint Surg Br; J Bone Miner Res; J Clin Endocrinol Metab; J Clin Invest; J Rheumatol; Lancet; N Engl J Med; Orthop Clin North Am; Osteoporos Int. Sito in lingua inglese.

www.amedeo.com