

AGGIORNAMENTO IN TEMA DI

BISFOSFONATI

ORGANO UFFICIALE DEL GIBIS
GRUPPO ITALIANO PER LO STUDIO DEI BISFOSFONATI

PRIMO PIANO:

Osteoporosi indotta da Glucocorticoidi: Fisiopatologia, Prevenzione e Trattamento

O. Di Munno, M. Doga, A. Delle Sedie, A. Giustina

ABSTRACT COMMENTATI

N@VIGANDO

VOL. V N° 2
OTTOBRE 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 Palumneri
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

Springer fa parte di Springer
Science+Business Media

©Springer-Verlag Italia, Milano, 2004
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, fotocopione, 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

***OSTEOPOROSI INDOTTA DA GLUCOCORTICOIDI:
FISIOPATOLOGIA, PREVENZIONE E TRATTAMENTO***

Ombretta Di Munno, Mauro Doga, Andrea Delle Sedie, Andrea Giustina	3
--	---

SELEZIONE ABSTRACT (COMMENTATI)	21
---------------------------------------	----

N@VIGANDO	28
-----------------	----

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.

PRIMO PIANO



**Ombretta Di Munno,[#]
Mauro Doga,^{*}
Andrea Delle Sedie,[#]
Andrea Giustina^{*}**

^{*}Dipartimento
di Medicina Interna,
Università di Brescia
[#]Dipartimento
di Medicina Interna,
U.O. di Reumatologia,
Università di Pisa

OSTEOPOROSI INDOTTA DA GLUCOCORTICOIDI: FISIOPATOLOGIA, PREVENZIONE E TRATTAMENTO

Introduzione

La cronica esposizione a eccessive concentrazioni di cortisolo endogeno o a dosi farmacologiche di glucocorticoidi (GC) causa molteplici effetti deleteri sulla struttura e sulla funzione corporea.

L'osteopenia, l'osteoporosi (OP) e le fratture (Fx) ossee sono conseguenze ben note dell'esposizione eccessiva ai GC; in particolare, le Fx rappresentano la maggior causa di morbilità e mortalità nella popolazione anziana. In particolare i GC possiedono profondi effetti sul metabolismo osseo, agendo a diversi livelli. Essi aumentano il riassorbimento osseo e possono drammaticamente ridurre la sua neoformazione.

Il meccanismo che causa l'aumento del riassorbimento osseo non è ancora stato completamente chiarito, mentre quello della ridotta neoformazione appare complesso. Una parte del danno causata dalla cronica esposizione a un eccesso di GC appare potenzialmente reversibile e dipende dall'estensione del danno.

Un *update* della patogenesi, diagnosi e cura dell'OP indotta da GC (GIO) si è tenuto in tre *meeting* internazionali organizzati dal Gruppo italiano di studio su GC e osso (GISGO) a Gardone Riviera, Mantova e Torino nel 1999, 2000 e 2003 rispettivamente.

Il rimodellamento osseo è regolato da fattori sistemici e locali e i GC sono ormoni con un drammatico impatto sullo scheletro. Il rimodellamento osseo è regolato in maniera precisa e la neoformazione ossea avviene in aree dove, precedentemente, è avvenuto il riassorbimento. L'osso viene continuamente rigenerato, un processo che viene portato avanti da unità basali multicellulari. Queste unità sono composte da gruppi contrapposti di osteoclasti e osteoblasti. Queste cellule riassorbitrici e formatrici mantengono il riassorbimento osseo in uno schema ordinato, in cui l'osteoclastogenesi è dipendente dalla nascita e presenza degli osteoblasti. Il numero di cellule che riassorbono e neoformano osso nelle unità basali multicellulari è anch'esso dipendente da un'ordinata programmazione della morte cellulare o apoptosi. Perciò la nascita e la morte cellulare sono eventi critici per il mantenimento dell'omeostasi del tessuto osseo. La genesi degli osteoblasti e degli osteoclasti è governata da specifici geni, da fattori locali regolatori e da vari sistemi ormonali, compresi i GC.¹

PATOGENESI

Glucocorticoidi e neoformazione ossea

I GC esercitano importanti effetti sulla neoformazione dell'osso. Un effetto inibitorio è ben documentato sia nell'uomo come nel ratto ed è presubimilmente mediato dai recettori per i GC, che sono stati dimostrati negli osteoblasti. Il meccanismo che induce la riduzione della neoformazione dell'osso è assai complesso.

I GC possiedono un effetto inibitorio diretto sugli osteoblasti,² che è mediato da tre azioni: (a) inibizione della replicazione della linea osteoblastica; (b) diminuzione della genesi di nuove cellule osteoblastiche; (c) induzione della morte e/o apoptosi delle cellule osteoblastiche. Conseguentemente, i GC possono indurre un'importante deplezione della popolazione cellulare deputata alla neoformazione ossea. I GC inibiscono, inoltre, la sintesi di matrice ossea riducendo la sintesi del collagene di tipo I e modulando l'espressione dell'mRNA per l'osteopontina, la fibronectina, la β -integrina e le sialoproteine dell'osso.³ In aggiunta il meccanismo di danno osseo indotto dai GC contempla un effetto indiretto mediato da molteplici fattori di crescita locali.⁴

Recentemente grande attenzione è stata posta sugli effetti dei GC sull'osteoblastogenesi e sul meccanismo che sta alla base dello *shift* della differenziazione cellulare da osteoblasti ad adipociti.⁵ Tale deviazione della differenziazione cellulare è connessa alla regolazione di fattori nucleari appartenenti alla famiglia dei CCAAT/*binding protein* (C/EBP) e a quella dei *peroxisome proliferators-activated receptor* γ 2 (PPAR γ).^{6,7} Dei sei C/EBP identificati, il C/EBP α , β e γ sembrano giocare un ruolo rilevante nell'adipogenesi. Recentemente è stato inoltre dimostrato che il cortisolo induce l'espressione dell'mRNA di Notch 1 negli osteoblasti, il quale gioca anch'esso un ruolo di primo piano nell'induzione dell'adipogenesi.^{5,8} Notch è una famiglia di quattro recettori transmembrana attivati dai loro legandi Delta e Jagged.^{9,10} Notch 1 e 2 e i loro legandi Delta 1 e Jagged 1 sono espressi dagli osteoblasti. L'aumento dell'espressione di Notch 1, che è incrementata dal cortisolo, nelle cellule stromali e osteoblastiche mima l'effetto dei GC, favorendo l'adipogenesi rispetto all'osteoblastogenesi.

Glucocorticoidi e riassorbimento osseo

Gli effetti dei GC sul riassorbimento osseo non sono ancora stati completamente chiariti sia nelle colture cellulari che *in vivo*. I GC hanno infatti un vasto spettro di effetti, a seconda del modello sperimentale utilizzato. È stato ipotizzato infatti che i GC riducano il riassorbimento osseo attraverso un aumento dell'apoptosi osteoclastica recettore-mediata. Nell'uomo, alcuni studi di istomorfometria, ma non tutti, hanno documentato un aumento del riassorbimento osseo.¹¹

I GC aumentano l'espressione dell'attivatore recettoriale dell'NF-Kappa B ligando (RANK-L) e riducono l'espressione del suo recettore solubile, l'osteoprotegerina, nelle cellule stromali e osteoblastiche.¹² I GC, inoltre, aumentano l'espressione del *colony-stimulating factor* (CSF)-1 che, in presenza di RANK-L, induce l'osteoclastogenesi.¹³ Queste azioni spiegano facilmente l'aumento del riassorbimento osseo che fa seguito all'esposizione scheletrica ai GC.

Altre volte si sviluppa una situazione di cronica riduzione del rimodellamento osseo, che è secondaria alla perdita di segnali cellulari agli osteoclasti o ai loro progenitori, e all'apoptosi degli osteoclasti maturi.¹⁴ Tuttavia, in alcune situazioni sperimentali selezionate, i GC sono in grado di estendere la vita degli osteoclasti e di op-

porsi agli effetti dei bisfosfonati sull'apoptosi degli osteoclasti.¹⁵ Vi è, inoltre, un'ulteriore evidenza sugli effetti dei GC sul riassorbimento osseo, che dimostra che tali steroidi aumentano l'espressione della collagenasi-3, una metalloproteasi che gioca un ruolo centrale nel riassorbimento osseo.¹⁶ L'effetto stimolatorio dei GC sull'espressione della collagenasi si manifesta sulle cellule osteoblastiche attraverso meccanismi post-trascrizionali.¹⁷

Azioni indirette dei glucocorticoidi sul metabolismo osseo

I GC e l'assorbimento intestinale del calcio. È in generale accettato che i GC riducano l'assorbimento intestinale di calcio sia nell'uomo che nell'animale, seppure con un meccanismo non conosciuto.¹⁷ Tecniche radioisotopiche hanno dimostrato che l'assorbimento di calcio si riduce, aumenta o rimane invariato. L'effetto dei GC sull'assorbimento intestinale di calcio dipende da diversi fattori, come il modello sperimentale, il segmento intestinale e la dose somministrata di GC. In particolare, nel duodeno i GC causano un'inibizione del trasporto attivo transcellulare del calcio, una riduzione della sintesi della proteina legante il calcio e un aumento della degradazione della 1,25(OH)₂ vitamina D e dei suoi siti di legame sulla mucosa.¹⁸

I GC e l'assorbimento renale di calcio. Un eccesso sostenuto di GC determina ipercalciuria, probabilmente legata alla loro azione in diversi siti e dipendente dal tempo di somministrazione di GC. Infatti, i GC possono manifestare un effetto inibitorio diretto sul riassorbimento tubulare del calcio, particolarmente dopo un breve periodo di somministrazione di alte dosi.¹⁹

I GC e l'asse somatotropo. *In vivo*, gli effetti inibitori dei GC sulla secrezione dell'ormone della crescita (GH) sono predominanti e probabilmente dipendenti da un aumento della sintesi e secrezione della somatostatina, che blocca la secrezione ipofisaria del GH. La risposta in GH all'ormone rilasciante il GH (GHRH) nei soggetti normali dopo una dose di cortone acetato (50 mg) è significativamente ridotta rispetto alla popolazione di controllo. Negli adulti sottoposti a un trattamento cronico con GC è stato dimostrato che la risposta in GH al GHRH è soppressa rispetto ai soggetti normali. L'arginina (che si pensa in grado di deprimere il tono somatostatergico ipotalamico) ha dimostrato di normalizzare la risposta del GH al GHRH in queste condizioni cliniche.²⁰ Poiché il GH possiede importanti azioni anaboliche sull'osso,²¹ l'inibizione del GH mediata dai GC potrebbe essere coinvolta nella patogenesi dell'osteoporosi da GC. Come il GH, anche l'IGF-1 possiede effetti stimolatori sulla neoformazione ossea, opposti a quelli dei GC, e in effetti i suoi livelli nello scheletro sono ridotti dal cortisolo, che regola il legame di C/EBPs al sito di riconoscimento adiacente al terzo sito d'inizio della trascrizione.²² Questo comporta un'inibizione della trascrizione dell'IGF-1. I GC in aggiunta modulano varie proteine leganti IGF (IGFBP). In effetti, i GC inibiscono la trascrizione della IGFBP-5, una proteina legante che si sa avere effetti stimolatori sulla formazione ossea.²³

I GC e l'asse gonadotropo. L'esposizione a un eccesso di GC può inibire l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi in entrambi i sessi agendo a diversi livelli.²⁴ Infatti, gli effetti dei GC sull'asse gonadotropo possono dipendere da: a) una riduzione dell'ormone rilasciante le gonadotropine (GnRH); b) una riduzione della risposta dell'ormone lutenico (LH) all'ormone rilasciante l'ormone luteinico (LHRH) sia nell'uomo che nella donna; c) una riduzione dei siti di legame delle gonadotropine a livello ovarico e testicolare; d) l'inibizione periferica della produzione di estrogeni e testosterone.

I GC e il paratormone (PTH). Tra i vari meccanismi attraverso i quali i GC inducono il riassorbimento osseo, l'iperparatiroidismo riveste un ruolo importante. I primi dati in letteratura dimostravano un aumento dei livelli sierici di ormone paratiroideo (PTH) nei pazienti studiati durante l'esposizione cronica ai GC.^{25,26} Altri autori postularono un'augmentata sensibilità al PTH di tali soggetti legata al cambiamento del numero e dell'affinità dei suoi recettori.²⁷ Se tali meccanismi, che conducono a un iperparatiroidismo nella GIO, sono attivi, ci si dovrebbe aspettare un'elevazione consistente del PTH sierico e un *pattern* di perdita di massa ossea simile a quello riscontrato negli studi di istomorfometria condotti nell'iperparatiroidismo per valutare l'azione dell'eccesso di PTH sull'osso.²⁸ In realtà, l'uso acuto e cronico di GC non è regolarmente associato con livelli endogeni di PTH elevati. A ogni modo, le dinamiche di secrezione del PTH sono alterate dai GC con una riduzione della componente tonica e un incremento della componente pulsatile del PTH che determina un incremento delle secrezioni dinamiche normali. Questi studi sulla pulsatilità esaminano le relazioni tra PTH e GC nel contesto delle dinamiche di secrezione del PTH, richiamando l'attenzione al bisogno di considerare non solo la quantità di PTH secreto, ma anche il *pattern* di secrezione in presenza di GC. I GC possono influenzare la secrezione del PTH attraverso due meccanismi: a) una stimolazione diretta della secrezione di PTH come dimostrato da studi su colture di tessuto paratiroideo; b) una riduzione dell'assorbimento intestinale e un aumento dell'escrezione urinaria di calcio. Tutte insieme le evidenze hanno chiaramente allontanato l'ipotesi dell'iperparatiroidismo secondario nella GIO. Al contrario, la dinamica di secrezione del PTH appare giocare un ruolo rilevante nella patogenesi della GIO.

I GC e il metabolismo della vitamina D. Il possibile contributo delle alterazioni del metabolismo della vitamina D legate ai cambiamenti dell'assorbimento del calcio indotte dai GC è stato studiato ampiamente, con risultati divergenti.²⁹ Nei soggetti trattati con GC, livelli normali o ridotti di 25-OH vitamina D sono stati documentati, e tali risultati sono probabilmente legati a differenze nell'assunzione con la dieta o all'assorbimento della vitamina D, nonché alla differente esposizione alla luce solare delle popolazioni studiate. Per quanto riguarda l'1,25(OH)₂ vitamina D, sono state dimostrate concentrazioni sieriche normali nell'adulto e variabili nel bambino (un aumento nella somministrazione a breve termine di GC e una riduzione nella terapia a lungo termine).

La sensibilità ai GC (e conseguentemente gli effetti collaterali di tale terapia, come la perdita di massa ossea) può avere variabilità individuale. Dati recenti indirizzano verso un ruolo complesso del sistema immunitario nella regolazione di tutti gli aspetti del metabolismo dei GC: dalla concentrazione plasmatica all'accessibilità dei recettori dei GC e alla sintesi delle proteine indotte dai recettori dei GC. Modificazioni genetiche o acquisite nella 11 β -idrossisteroide-deidrogenasi (11 β HSD1), un enzima che conferisce specificità ai recettori per i mineralcorticoidi, potrebbero modulare l'accesso diretto del cortisolo ai recettori dei GC (GRs).³⁰ L'11 β HSD1, un enzima NADP(H) dipendente a bassa affinità, ha un'azione bidirezionale (deidrogenasica/riduttasica), ma esso comunque è primariamente riduttasico e converte il cortisone in cortisolo.³¹ L'11 β HSD1 agisce come un perno determinante delle risposte dello steroide nell'osso amplificando i segnali dei GC negli osteoblasti. Dal punto di vista clinico, recenti analisi delle variazioni età specifiche dell'attività 11 β HSD1 osteoblastica suggeriscono che tale meccanismo è fattore che contribui-

sce alla perdita di massa ossea età-correlata e indotta da GC.³² Inoltre l'11 β HSD1 è diffusamente espresso nei tessuti *target* per i GC, compreso l'osso. Dal momento che l'11 β HSD1 attiva i GC inattivi, esso può facilitare l'azione dei GC nei tessuti *target*. L'attività e la sintesi di 11 β HSD1 negli osteoblasti è glucocorticoido-dipendente.³² Conseguentemente, esso può servire come un meccanismo locale per amplificare l'effetto dei GC sui tessuti bersaglio. In aggiunta, citochinine pro-infiammatorie, spesso presenti in eccesso a causa della patologia sottostante trattata con GC, possono modulare l'11 β HSD1 e amplificare l'effetto dello steroide sull'osso.³³

PREVENZIONE E TRATTAMENTO

Gli effetti negativi dei GC sul metabolismo del calcio e sulla neoformazione ossea sono responsabili di una riduzione della BMD^{34,35} che raggiunge i valori più elevati (12-15%) entro i primi 6-12 mesi dall'inizio del trattamento e interessa preferenzialmente l'osso trabecolare con riduzioni fino al 30%. L'effetto sulla BMD è dose/durata dipendente, ma già dosaggi $\geq 2,5$ mg/die di prednisone equivalente riducono la BMD e aumentano il rischio di Fx. Entrambi gli effetti, più rilevanti a livello vertebrale e femorale, appaiono reversibili alla interruzione del trattamento.³⁶ Circa un terzo dei pazienti in trattamento con GC per un periodo superiore ai 3 mesi sviluppa OP e Fx, soprattutto se si tratta di donne in menopausa, pazienti con età ≥ 65 anni, oppure se le dosi utilizzate sono elevate (≥ 15 mg/die di prednisone equivalente).

Nonostante la GIO e le Fx in corso di terapia con GC^{34,37,38} siano largamente documentate in studi epidemiologici, condotti in popolazioni anche di differente nazionalità, estrazione, età, sesso, tipo di malattia,^{34,38,39} il loro impatto è a tutt'oggi ancora sottovalutato nei pazienti e nella stessa classe medica.⁴⁰⁻⁴² Infatti, la percentuale di pazienti in trattamento con GC che ricevono un qualunque tipo di prevenzione o di terapia per l'OP è estremamente basso, come emerge da indagini condotte fra medici di medicina generale,⁴³ medici specialisti^{44,45} e medici che operano nei reparti universitari.⁴⁶ È interessante notare come da queste indagini i reumatologi risultino la categoria di specialisti più sensibile al problema della GIO⁴⁰ e, quindi, anche alla sua prevenzione e trattamento.^{44,45,47}

Numerosi sono i farmaci utilizzati per la prevenzione primaria (prevenzione della riduzione di BMD in pazienti che iniziano la terapia con GC) e per quella secondaria, o trattamento (prevenzione di ulteriore riduzione di BMD e di Fx in pazienti già in trattamento con GC), e la maggior parte di questi è approvata anche nel trattamento dell'OP postmenopausale. Bisogna tuttavia sottolineare che, a differenza di quest'ultima, gli studi clinici condotti nella GIO sono di più breve durata, riguardano casistiche più limitate e spesso disomogenee per tipo di malattie (malattie reumatiche, malattie respiratorie, pazienti sottoposti a trapianto d'organo). Questi studi, inoltre, non hanno mai come obiettivo primario la riduzione delle Fx che, al massimo, rappresentano un obiettivo secondario o sono segnalate come eventi avversi.

Tutte le linee guida delle più importanti società scientifiche⁴⁸⁻⁵¹ raccomandano misure generali (Tabella 1) da adottare in tutti i pazienti che necessitano di una terapia con GC, indipendentemente dalla dose e dalla durata di questa (>3 mesi).

Tali misure prevedono: sensibilizzare i pazienti per i rischi dei GC, adottare uno stile di vita che garantisca un'adeguata attività fisica, consentita dalla malattia di base, ridurre il consumo di alcol, abolire il fumo, garantire un adeguato introito di calcio con gli alimenti, misurare le concentrazioni sieriche di vitamina D (25(OH)D₃) ricorrendo a una supplementazione farmacologica se ridotte, mantenere un peso

TABELLA 1. MISURE GENERALI

- Sensibilizzare i pazienti per il rischio di OP
- Correggere i fattori di rischio modificabili per OP: deficit di ormoni sessuali, fumo, alcol, sedentarietà, basso BMI (<19 kg/m²), uso concomitante di altri farmaci osteopenizzanti
- Assumere una quantità di calcio di almeno 1,2-1,5 g/die, preferibilmente per via alimentare
- Correggere un'eventuale ipovitaminosi D (dosare 25-OH-D₃) con supplementazione farmacologica (400-800 UI/die di vitamina D₃)
- Ridurre l'apporto giornaliero di sodio (≤2 g/die)
- Utilizzare la dose minima efficace di GC preferibilmente in unica somministrazione mattutina e, se possibile, ricorrere a vie alternative di somministrazione (topica, intrarticolare, inalatoria)

corporeo nella norma. È importante anche mantenere in questi pazienti l'introito di sodio entro i 2 g/die, in quanto un'elevata eliminazione urinaria di sodio aumenta la perdita urinaria di calcio che si aggiunge a quella legata all'effetto ipercalcicurico dei GC.³⁹ Più specificamente poi si consiglia di utilizzare la dose minima di GC sufficiente a controllare la malattia, possibilmente in unica somministrazione mattutina, per non interferire con la cortisolemia endogena e, quindi, con il ritmo di produzione del CRF ipotalamico e dell'ACTH ipofisario, ricorrere quando possibile a vie alternative quali la via topica, intrarticolare, inalatoria. A proposito della via inalatoria, sebbene molti elementi confondenti (tipo di malattia respiratoria e tipologia del paziente, fumo, dosi e tipo di GC utilizzati, associazione con GC orali, modalità e tipo di tecniche inalatorie) rendano difficile un'esatta valutazione dell'impatto sulla BMD⁵²⁻⁵⁵ e sull'incidenza di Fx dei GC inalatori,⁵⁶⁻⁵⁸ crescente è l'attenzione per i possibili rischi anche di questa via di somministrazione in pazienti con malattie respiratorie.⁵⁵

Nessun effetto positivo sulla riduzione di BMD sembra invece derivare dalla somministrazione dei GC a giorni alterni.^{59,60}

Calcio e vitamina D

Calcio e vitamina D rivestono un ruolo fondamentale nell'omeostasi fosfocalcica e sempre maggiore è l'evidenza che ridotti livelli di vitamina D costituiscono un fattore di rischio per Fx, indipendente dalla BMD. L'ipovitaminosi D è, infatti, responsabile di miopatia dei muscoli prossimali, ridotto equilibrio, maggiore facilità di cadute^{61,62}. Garantire, se necessario tramite supplementazione farmacologica, un introito giornaliero di calcio di 1-1,5 g e di 700-800 UI di vitamina D è una raccomandazione comune a tutte le più recenti linee guida.^{35,48-50} Le stesse linee guida raccomandano inoltre l'associazione di calcio e vitamina D alle terapie con bisfosfonati per evitare il rischio di un'ipocalcemia e, quindi, di un iperparatiroidismo secondario, e consigliano di controllare calcemia e calciuria quando si utilizzino le forme attivate di vitamina D.⁴⁸⁻⁵⁰

Tuttavia, se si considera l'effetto sulla BMD di calcio e vitamina D (più specificamente i metaboliti attivi), in associazione o da soli, un significativo incremento si è di-

mostrato solo in alcuni studi condotti su particolari tipologie di pazienti, come pazienti anziani con polimialgia reumatica,⁶⁵ pazienti sottoposti a trapianto d'organo,^{64,65} pazienti che avevano da poco iniziato la terapia con GC,⁶⁶ pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) in età pre-menopausale;⁶⁷ tale incremento, inoltre, nella maggior parte dei casi è stato ottenuto solo a livello di colonna lombare.⁶⁶⁻⁶⁹ Le più recenti metanalisi documentano che la vitamina D, inclusi i suoi metaboliti attivi, è al massimo più efficace del solo calcio o di nessuna terapia^{70,71} nel trattamento della GIO e manca un effetto significativo sulle Fx.⁷² Del resto, dati derivanti dai gruppi di controllo degli studi clinici condotti nella GIO, che ricevevano comunque calcio e vitamina D per motivi etici, evidenziano che tale supplementazione non aumenta la BMD in modo significativo né tanto meno riduce l'incidenza di nuove Fx vertebrali.⁷³⁻⁷⁶

Terapia ormonale

Gli estrogeni, utilizzati per correggere l'ipogonadismo indotto dal trattamento cronico con GC,²⁴ hanno aumentato in modo significativo la BMD rispetto al gruppo controllo in pazienti con artrite reumatoide in post-menopausa,⁷⁷ in pazienti con LES in età post-menopausale⁷⁸ e in età pre-menopausale, ma con ipogonadismo.⁷⁹

Anche l'efficacia del testosterone è stata valutata in pazienti asmatici di sesso maschile in trattamento cronico con GC, ed è stato evidenziato un incremento significativo della BMD.⁸⁰ La correzione dell'ipogonadismo sia negli uomini, sia nelle donne in trattamento con GC viene infatti raccomandata nelle linee guida.^{48,50} Tuttavia, i risultati di due recenti studi che hanno valutato su un ampio numero di donne in post-menopausa il profilo rischi/benefici sia della terapia combinata estroprogestinica⁸¹ che della sola terapia estrogenica,⁸² hanno evidenziato un aumentato profilo di rischio soprattutto per ciò che riguarda le malattie cardiovascolari e il tumore della mammella.

Pertanto, pur essendo emersa un'efficacia antifratturativa significativa da entrambi i trattamenti, se ne sconsiglia l'uso in termini di prevenzione di malattie croniche, inclusa l'OP.^{81,82}

Bisfosfonati

I bisfosfonati (BFs) sono attualmente considerati la terapia di scelta dell'OP post-menopausale,⁸³⁻⁸⁵ di quella maschile^{85,86} e della GIO.^{48-51,55,85}

Letidronato (E), somministrato ciclicamente, ha prevenuto la riduzione di BMD in pazienti, per lo più affetti da malattie reumatiche che avevano da poco iniziato la terapia con GC,^{87,88} e un effetto positivo sulla BMD è stato documentato anche in pazienti sottoposti a trapianto d'organo.^{89,90} Tuttavia, il suo impiego nella GIO non è approvato in alcuni paesi, fra cui il nostro e gli Stati Uniti.

Il clodronato (CLO) è stato utilizzato (per via orale) in pazienti asmatici con effetti positivi sulla BMD solo a dosaggi di 1600 e 2400 mg/die,⁹¹ mentre in pazienti sottoposti a trapianto renale risultati positivi si sono ottenuti sia con 1600 mg/die,⁹² sia con 800 mg/die.⁹⁵ In uno studio a 3 anni, randomizzato in doppio cieco verso placebo (RCT), con endpoint primario la riduzione dell'incidenza di Fx in donne con OP post-menopausale e OP secondaria, la somministrazione di 800 mg/die ha ridotto significativamente l'incidenza di Fx vertebrali (RR 0,54), ma non di quelle non vertebrali.⁹⁴ Nell'ambito delle pazienti con OP secondaria, alcune pazienti (n=73) erano in terapia con GC, ma gli autori non analizzarono i risultati di questo sottogruppo.

Il pamidronato (PAM), somministrato per via endovenosa (90 mg inizialmente e 30 mg ogni 3 mesi successivamente), ha aumentato la BMD in modo significativo in pazienti che iniziavano terapia con GC,⁹⁵ e somministrato per via orale ha aumentato significativamente la BMD in pazienti in trattamento cronico con GC.⁹⁶ Anche in pazienti sottoposti a trapianto d'organo, la somministrazione endovenosa interval-lare ha dato significativi risultati in termini d'incremento della BMD.^{97,98}

Né PAM, né CLO sono tuttavia approvati nel trattamento della GIO.

L'alendronato (ALN) è stato utilizzato in uno studio RCT, alla posologia di 5 e 10 mg/die in oltre 400 pazienti (maschi e femmine) con durata varia di trattamento con GC. La BMD è risultata significativamente aumentata e l'incidenza di Fx vertebrali ridotta nel gruppo ALN⁷⁵ dopo 48 settimane di terapia; la riduzione dell'inci-denza di Fx vertebrali è risultata significativa ($p=0,026$) nel gruppo ALN (0,7%) ver-so il gruppo placebo (6,8%) nel successivo *follow-up* di 12 mesi.⁷⁴ L'ALN ha confer-mato la sua efficacia sia nella prevenzione,⁹⁹ sia nel trattamento di pazienti con OP stabilizzata¹⁰⁰ sottoposti a trapianto renale e, come recentemente dimostrato, anche in pazienti sottoposti a trapianto cardiaco.⁶⁵

Il risedronato (RIS) alla posologia di 2,5 e 5 mg/die è stato valutato in uno studio RCT di prevenzione⁷⁵ e in uno di studio RCT di trattamento⁷⁶ su un totale di 795 pa-zienti (uomini e donne) in terapia con GC. In entrambi gli studi è emerso un signifi-cativo incremento della BMD in tutti i distretti valutati e una riduzione dell'inci-denza di Fx vertebrali (70%) che in una successiva analisi dei due studi combinati¹⁰¹ è risultata significativa ($p=0,01$).

ALN e RIS sono approvati nella prevenzione e nel trattamento della GIO anche nel nostro paese.

Nella Figura 1 è indicata l'efficacia antifratturativa dei principali studi con BFs nella GIO.

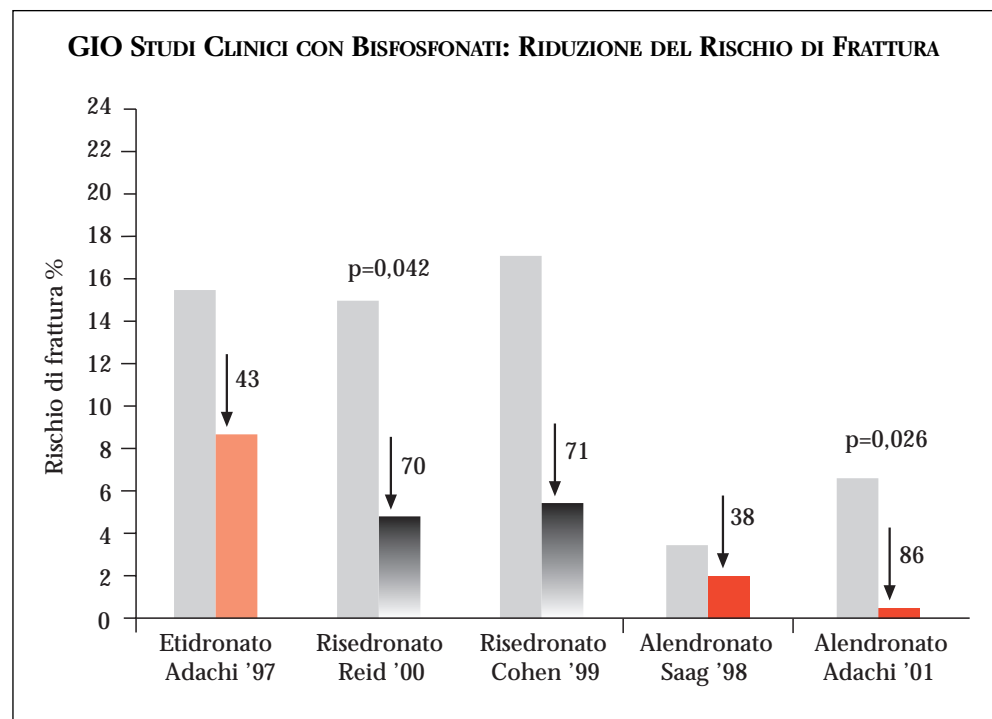


Figura 1. Efficacia antifratturativa dei bisfosfonati. Confronto tra differenti studi

Paratormone

Il paratormone, e più specificamente il PTH 1-34, agente con effetto anabolico, è stato utilizzato in donne in post-menopausa in trattamento cronico con GC, che già assumevano terapia ormonale sostitutiva.¹⁰² In questo studio RCT, dopo un anno di terapia con PTH 1-34, si è assistito a un significativo incremento della BMD lombare (11%; $p < 0,001$); nel follow-up di un anno dall'interruzione del PTH 1-34,¹⁰³ la BMD lombare rimaneva stabile, mentre anche la BMD femorale aumentava in modo significativo. Mancano studi prospettici per valutarne l'efficacia sulle Fx, ma lo specifico effetto anabolico sugli osteoblasti del PTH somministrato giornalmente, recentemente documentato,^{102,104,105} rappresenta un importante razionale per la sua efficacia antifratturativa nella GIO: in questa forma di OP uno dei principali meccanismi fisiopatologici è proprio l'effetto inibitorio diretto dei GC sugli osteoblasti.²

L'impiego di tale farmaco non è per il momento approvato nella GIO e il suo uso potrebbe esser riservato a quei pazienti che non rispondono al trattamento con BF associati a calcio e vitamina D.

Prevenzione e trattamento della GIO: perché, chi, quando e per quanto tempo trattare

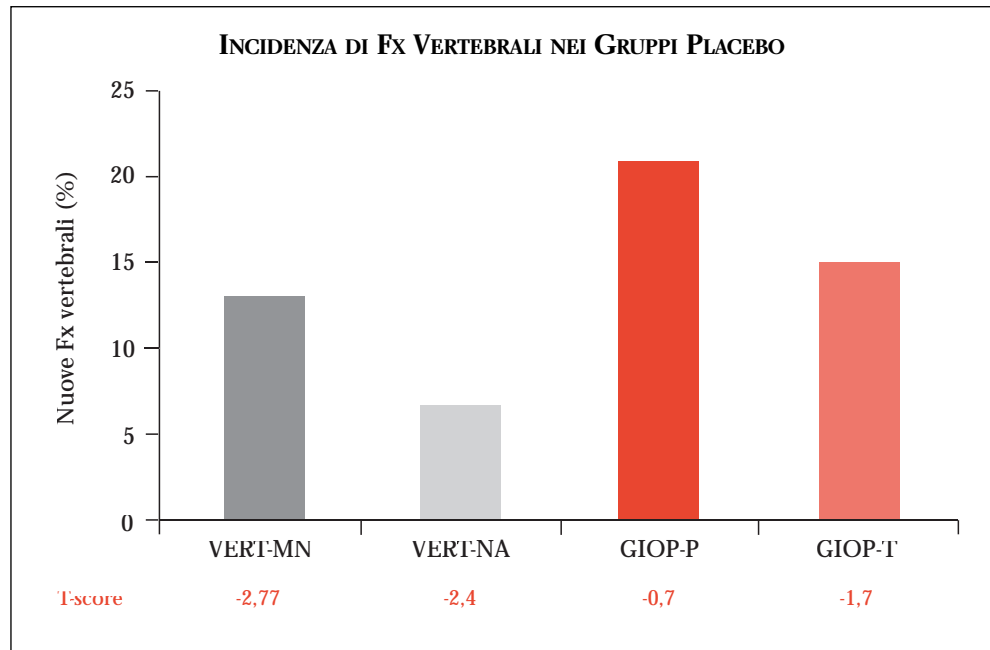
Gli effetti negativi dei GC sulla BMD e sulle Fx che, come abbiamo già detto, si manifestano già nei primi mesi dall'inizio del trattamento, anche ai bassi dosaggi, suggeriscono, oltre all'adozione di misure generali (Tabella 1), l'immediato impiego dei BF associati a calcio e vitamina D⁴⁸⁻⁵¹ se la BMD è ridotta, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio per Fx (Tabella 2) come dosaggio dei GC ≥ 15 mg/die, pazienti ≥ 65 anni, donne in menopausa, ridotto BMI. La presenza di Fx costituisce in tutte le linee guida un'indicazione assoluta al trattamento, indipendentemente da altri fattori, inclusi la misurazione della BMD o il suo valore.

Per ciò che riguarda la riduzione della BMD, alcune fra le più recenti linee guida⁵⁰ non indicano il valore soglia di *T-score* al di sotto del quale è indicato il trattamento. Nelle linee guida dell'*American College of Rheumatology* del 2001⁴⁸ tale valore si identificava in un valore < -1 , mentre le linee guida dell'*UK Consensus Group* del 2002 suggeriscono un valore $< -1,5$ ⁴⁹ e quelle del *CBO Consensus Group* danese del 2004 un valore $< -2,5$.⁵¹ Tutte specificano comunque che la presenza di uno o più fattori di rischio (Tabella 2) rappresenta un'indicazione al trattamento anche per valori più elevati di BMD. La mancanza di un consenso sul valore soglia di BMD riflette un aspetto importante emerso dai trial clinici e che cioè il valore di BMD dei pazienti in trattamento con GC che vanno incontro a Fx è più elevato di quello dei pazienti con OP post-menopausale che si fratturano. Infatti, nei trial clinici condotti con RIS (Figura 2) i grup-

TABELLA 2. PAZIENTI AD ALTO RISCHIO DI FX

- | | |
|---------------------------------|-----------------------------------|
| ■ GC a dosaggi ≥ 15 mg/die | ■ Precedenti Fx da fragilità |
| ■ Menopausa | ■ Familiarità materna per Fx |
| ■ Età ≥ 65 anni | ■ BMI ≤ 19 kg/m ² |

Figura 2. Incidenza delle fratture vertebrali nei pazienti dei gruppi placebo negli studi VERT vs. GIOP



pi placebo degli studi VERT-MN e VERT-NA, che hanno valutato pazienti con OP post-menopausale,^{106,107} presentavano una minor incidenza di Fx vertebrali rispetto ai gruppi placebo degli studi GIOP-P e GIOP-T, che valutavano pazienti con GIO^{75,76} a fronte di un *T-score* della BMD a livello lombare più ridotto.

La riduzione di BMD, dunque, proprio per alterazioni di tipo qualitativo che caratterizzano il tessuto osseo nella GIO, non è così predittiva del rischio di Fx come lo è invece nella OP post-menopausale;¹⁰⁸ alcuni autori concludono infatti che i pazienti ultrasessantenni in trattamento cronico con GC, il cui rischio di Fx vertebrali è particolarmente elevato (5 volte), dovrebbero essere trattati con BFs indipendentemente dalla misurazione della BMD o dal suo valore.^{49,109}

Per quanto riguarda la durata del trattamento osteoprotettivo, questo dovrebbe esser proseguito almeno per tutta la durata della terapia con GC perché l'effetto negativo, anche se di minor entità rispetto all'inizio, permane anche nei mesi successivi; un recupero, sia in termini di BMD, sia di ridotta incidenza di Fx, è stato documentato all'interruzione dei GC, almeno in alcuni casi.³⁶

Un problema particolare è rappresentato dalle pazienti in età fertile, che necessitano di terapia con GC come lo sono spesso le pazienti con malattie autoimmuni (artrite reumatoide, LES, dermatomiosite).¹¹⁰ Gli studi clinici con ALN, RIS ed E^{73,75,76,87} hanno evidenziato che, nei piccoli sottogruppi di queste pazienti incluse in tali studi, l'incidenza di Fx vertebrali è molto bassa e di conseguenza lo è anche il rischio assoluto. Pertanto, in queste pazienti appare importante l'adozione di tutte quelle misure generali già indicate in Tabella 1, in particolare la supplementazione con calcio e vitamina D.

L'impiego di un metabolita attivo della vitamina D (calcitriolo), associato a calcio, si è mostrato efficace sulla BMD in uno studio condotto in pazienti in età pre-menopausale affette da LES,⁶⁷ e l'impiego di un diuretico tiazidico, associato ad alfacalcidolo, ha ridotto l'ipercalciuria e aumentato l'indice metacarpale in pazienti con connettiviti.¹¹¹ Per ciò che riguarda invece l'impiego dei BFs, tut-

te le linee guida⁴⁸⁻⁵¹ ne raccomandano con precauzione l'uso in queste pazienti, sia per la lunga emivita nello scheletro, sia perché in studi condotti nel ratto¹¹² è stato dimostrato che alcuni BFs attraversano la placenta e si accumulano nel feto. Non disponiamo di dati sull'uomo, ma in un recente studio di farmacovigilanza sull'ALN, condotto nel Regno Unito su quasi 12.000 pazienti, due pazienti in trattamento con ALN in corso di gravidanza non hanno presentato alcun problema sia per se stesse, sia per i loro neonati.¹¹⁵ Sembra comunque ragionevole valutare in questa particolare tipologia di pazienti il rapporto rischi/benefici dell'uso di tali farmaci (BMD molto ridotta, dosi elevate di GC, presenza di Fx) informandone le pazienti stesse, adottare comunque metodi contraccettivi durante il trattamento e sospenderlo immediatamente in caso di gravidanza.¹¹⁰

Conclusioni

Il trattamento cronico con GC ha un impatto negativo sulla BMD e si accompagna a elevata incidenza di Fx. Tutti i pazienti in trattamento cronico con GC, indipendentemente dalle dosi e dalle modalità di assunzione utilizzate, dovrebbero pertanto adottare misure precauzionali e, se necessario, iniziare un trattamento osteoprotettivo con antiriassorbitivi associati a calcio e vitamina D. I BFs rappresentano al momento i farmaci di prima scelta; il PTH 1-34 potrà rappresentare un'ulteriore opzione.

Nella Figura 3 è suggerito un possibile algoritmo per la prevenzione e il trattamento dei pazienti in terapia con GC.

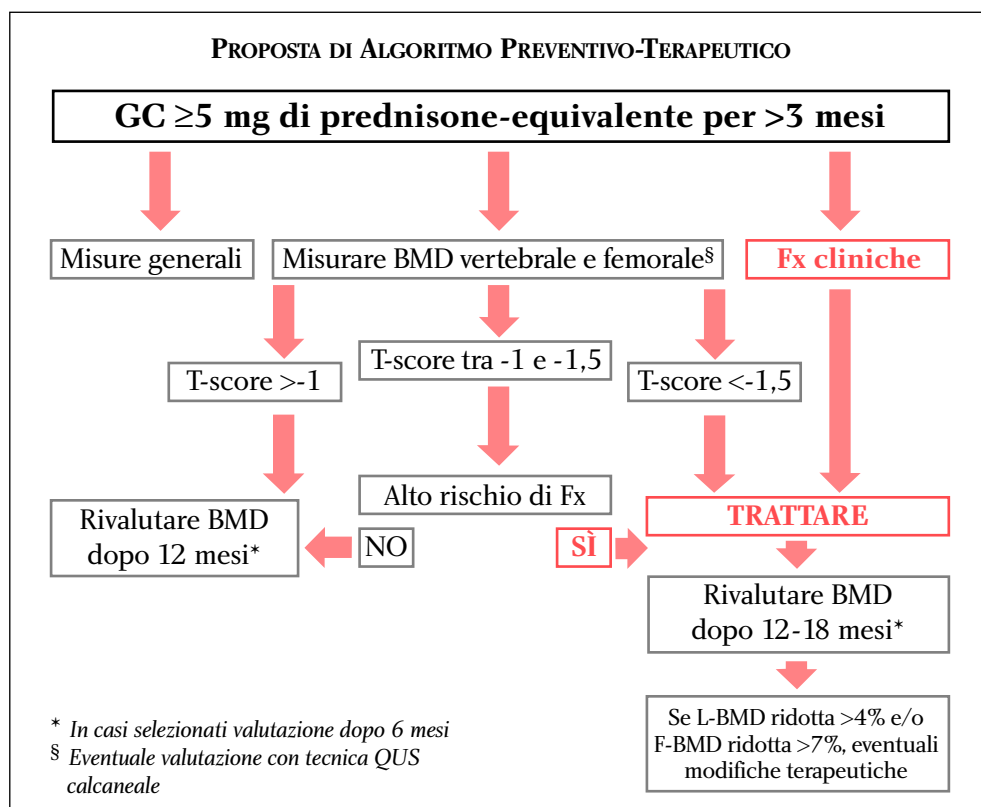


Figura 3. Possibili modalità d'intervento in pazienti in terapia con GC

Bibliografia

1. Manolagas SC. **Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanism and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis.** *Endocr Rew* 2000;21:115-137
2. Weistein RS. **Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanism of their deleterious effects on bone.** *J Clin Invest* 1998;102:274-283
3. Chen J. **Regulation of bone sialoprotein and osteopontin mRNA expression by dexamethasone and 1,25-dihydroxyvitamin D3 in rat bone organ cultures.** *Connect Tissue Res* 1996;34:41-51
4. Canalis E. **Inhibitory actions of glucocorticoids on skeletal growth. Is local insulin-like growth factor I to blame?** *Endocrinology* 1998;139:3041-3042
5. Pereira RC, Delany AM, Canalis E. **Effects of cortisol on bone morphogenetic protein-2 on stromal cell differentiation: correlation with CCAAT-enhancer binding protein expression.** *Bone* 2000;30:685-691
6. Ramji DP, Foka P. **CCAAT/enhancer-binding proteins: structure, function and regulation.** *Biochem J* 2002;365:561-575
7. Wu Z, Bucher NLR, Farmer SR. **Induction of peroxisome proliferators-activated receptor γ during the conversion of 3T3 fibroblasts in adipocytes is mediated by C/EBP α C/EBP β , and glucocorticoids.** *Mol Cell Bio* 1996;116:4128-4136
8. Sciaudone M, Gazzerro E, Priest L *et al.* **Notch I impairs osteoblastic cell differentiation.** *Endocrinology* 2003;144(12):5631-5639
9. Weinmaster G. **Review: the ins and the outs of Notch signalling.** *Mol Cell Neurosci* 1997;9:91-102
10. Mumm JS, Kopan R. **Notch signalling: from the outside in.** *Dev Biol*, 2000;228:151-165
11. Diamond T. **Biochemical, histomorphometric and densitometric changes in patients with multiple myeloma: effects of glucocorticoid therapy and disease activity.** *Br J Haematol* 1997;7:641-648
12. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL *et al.* **Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanism of glucocorticoids-induced osteoporosis.** *Endocrinology* 1999;140:4382-4389
13. Rubin J, Biskobing DM, Jadhav L *et al.* **Dexamethasone promotes expression of membrane-bound macrophage colony-stimulating factor in murine osteoblasts-like cells.** *Endocrinology* 1998;139:1006-1012
14. Dempster DW, Moonga BS, Stein LS *et al.* **Glucocorticoids inhibit bone resorption by isolated rat osteoclasts by enhancing apoptosis.** *J Endocrinol* 1997;154:397-406
15. Weinstein RS, Chen JR, Powers CC *et al.* **Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids** *J Clin Invest* 2002;109(8): 1041-1048
16. Delany AM, Jeffrey JL, Rydziel S *et al.* **Cortisol increases interstitial collagenase expression in osteoblasts by post-transcripted mechanism.** *J Biol Chem* 1995;270:26607-26612

17. Gennari C. **Differential effect of glucocorticoids on calcium absorption and bone mass.** *Br J Rheumatol* 1993;97(suppl. 2):11-14
18. Manelli F, Giustina A. **Glucocorticoid-induced osteoporosis.** *Trends Endocr Metab* 2000;11:79-85
19. Cosman F. **High dose glucocorticoids in multiple sclerosis patients exert direct effects on kidney and skeleton.** *J Bone Miner Res* 1994;9:1997-2005
20. Giustina A, Werenberg WB. **The role of glucocorticoids in the regulation of growth hormone secretion.** *Trends Endocrinol Metab* 1992;6:145-159
21. Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A *et al.* **Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis.** *Bone* 2004;34(4):593-598
22. Delany AM, Durand D, Canalis E. **Glucocorticoid suppression of IGF-1 transcription in osteoblasts.** *Mol Endocrinol* 2001;15:1781-1789
23. Gabbitas B, Pash JM, Delany AM. **Cortisol inhibits the synthesis of insulin-like growth factor-binding protein-5 in bone cell cultures by transcriptional mechanism.** *J Biol Chem* 1996;27:9033-9038
24. Bergendahl M, Veldhuis JD. **Altered pulsatile gonadotropin signalling in nutritional deficiency in the male.** *Trends Endocrinol Metab* 1995;6:145-159
25. Hahan TS, Halstead LR, Teitelbaum SL *et al.* **Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia.** *J Clin Invest* 1979;64:655-665
26. Hattersley AT, Meeran K, Burrin J *et al.* **The effect of long-term and short-term corticosteroids on calcitonin and parathyroid hormone levels.** *Calcif Tissue Int* 1994;54:198-202
27. Urena P, Iida-Klein A, Kong XF *et al.* **Regulation of parathyroid hormone (PTH)/PTH related peptide receptor messenger ribonucleic acid by glucocorticoids and PTH in ROS 17/2.8 and OK cells.** *Endocrinology* 1994;134:451-456
28. Rubin MR, Bilezikian JP. **The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoids-induced osteoporosis: a re-examination of the evidence.** *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4033-4041
29. Canalis E, Giustina A. **Glucocorticoid-induced osteoporosis: summary of a workshop.** *J Clin Endocrinol and Metab* 2001; 5681-5685
30. Bland R. **Characterization of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity and corticosteroid receptor expression in human osteosarcoma cell lines.** *J Endocrinol* 1999;161:455-464
31. Deiderich S, Quinkler M, Burkhard P *et al.* **11 β hydroxysteroid dehydrogenase isoforms: tissue distribution and implications for clinical medicine.** *Eur J Clin Invest* 2000;30:21-27
32. Cooper MS, Rabbitt EH, Goddard PE *et al.* **Autocrine activation of glucocorticoids in osteoblasts increase with age and glucocorticoid exposure.** *J Bone Miner Res* 2002;17:987-990
33. Cooper MS, Bujalska I, Rabbitt EH *et al.* **Modulation of 11beta- hydroxysteroid dehydrogenase isozymes by proinflammatory cytokines in osteoblasts: an autocrine switch from glucocorticoid inactivation to activation.** *J Bone Miner Res* 2001;16:1037-1044
34. Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. **The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: A meta-analysis.** *Osteoporosis Int* 2002;13:777-787

35. Reid IR. **Steroid-induced osteoporosis.** *Adv Osteoporotic Fract Manag* 2003;2(3):79-87
36. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L *et al.* **Use of oral corticosteroids and risk of fractures.** *J Bone Miner Res* 2000;15(6):993-1000
37. Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L *et al.* **Fracture and oral corticosteroids: Relationship to daily and cumulative dose.** *Rheumatology* 2000;39:1383-1389
38. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. **Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture.** *Osteoporos Int* 2004;15:323-328
39. Kanis JA, Johansson H, Oden A *et al.* **A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk.** *J Bone Miner Res* 2004;19(6):893-899
40. Buckley LM, Marquez M, Hudson JO *et al.* **Variations in physicians' judgments about corticosteroid induced osteoporosis by physician specialty.** *J Rheumatol* 1998;25:2195-2202
41. Hart SR, Green B. **Osteoporosis prophylaxis during corticosteroid treatment: failure to prescribe.** *Postgrad Med J* 2002;78:242-243
42. Chantler IW, Davie MW, Evans SF *et al.* **Oral corticosteroid prescribing in women over 50, use of fracture prevention therapy, and bone densitometry service.** *Ann Rheum Dis* 2003;62:350-352
43. Walsh LJ, Wong CA, Pringle M *et al.* **Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study.** *BMJ* 1996;313:344-346
44. Osiri M, Saag KG, Ford AM *et al.* **Practice pattern variation among international medicine specialists in the prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis.** *J Clin Rheumatol* 2000;6:117-122
45. Yood RA, Harrold LR, Fish L *et al.* **Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis: experience in a managed care setting.** *Arch Intern Med* 2001;161:1322-1327
46. Solomon DH, Katz JN, Jacobs JP *et al.* **Management of glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis.** *Arthritis Rheum* 2002;46(12):3136-3142
47. Smith MD, Cheah SP, Taylor K *et al.* **Prevention of corticosteroid induced osteoporosis in patients recently discharged from a tertiary teaching hospital.** *J Rheumatol* 2001;28:566-570
48. American College of Rheumatology. **Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis.** *Arthritis Rheum* 2001;44:1496-1503
49. Bone and Tooth Society, National Osteoporosis Society, Royal College of Physicians. **Glucocorticoid-induced osteoporosis: guidelines for prevention and treatment.** London: RCP, 2002
50. Adler RA, Hochberg MC. **Suggested guidelines for evaluation and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis for the department of veterans affairs.** *Arch Intern Med* 2003;163:2619-2624
51. Geusens PP, de Nijs RNJ, Lems WF *et al.* **Prevention of glucocorticoid osteoporosis: a consensus document of the Dutch Society for Rheumatology.** *Ann Rheum Dis* 2004;63:324-325 (letter)
52. Goldstein JL, Fallon JJ Jr, Harning B *et al.* **Chronic glucocorticoid the-**

- rapy induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease.** *Chest* 1999;116:1733-1749
53. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ *et al.* **Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma.** *Lancet* 2000;355:1399-1403
 54. Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM *et al.* **Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women.** *N Engl J Med* 2001;345:941-947
 55. Gluck O, Colice G. **Recognizing and treating glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with pulmonary diseases.** *Chest* 2004;125:1859-1876
 56. Iqbal F, Michaelson J, Thaler L *et al.* **Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function.** *Chest* 1999;116:1616-1624
 57. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E *et al.* **Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease.** *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:704-709
 58. Hubbard RB, Smith CJ, Smeeth L *et al.* **Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case-control study.** *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1563-1566
 59. Nesbitt LT Jr. **Minimizing complications from systemic glucocorticosteroid use.** *Dermatol Clin* 1995;13:925-939
 60. Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ *et al.* **Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoid therapy: a comparison with daily therapy.** *Arthritis Rheum* 1981;24:892-898
 61. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW *et al.* **Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women.** *J Bone Miner Res* 2000;15(6):1113-1118
 62. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willet WC *et al.* **Effect of vitamin D on falls. A meta-analysis.** *JAMA* 2004;291(16):1999-2006
 63. Di Munno O, Beghe F, Favini P *et al.* **Prevention of glucocorticoid-induced osteopenia: effect of oral 25-hydroxyvitamin D and calcium.** *Clin Rheumatol* 1989;8:202-207
 64. Dequeker J, Borghs H, Van Cleemput J *et al.* **Transplantation osteoporosis and corticosteroid-induced osteoporosis in autoimmune diseases: experience with alfacalcidol.** *Z Rheumatol* 2000;59(suppl 1):53-57
 65. Shane E, Adesso V, Namerow PB *et al.* **Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation.** *N Engl J Med* 2004;350:767-776
 66. Reginster JY, Kuntz D, Verdict W *et al.* **Prophylactic use of alfacalcidol in corticosteroid-induced osteoporosis.** *Osteoporos Int* 1999;9:75-81
 67. Lambrinoudaki I, Chan DT, Lau CS *et al.* **Effect of calcitriol on bone mineral density in premenopausal chinese women taking chronic steroid therapy: a randomised, double-blind, placebo controlled study.** *J Rheumatol* 2000;27:1759-1763
 68. Ringe JD, Cöster A, Meng T *et al.* **Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with alfacalcidol/calcium versus vitamin D/calcium.** *Calcif Tissue Int* 1999;65:337-340
 69. Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS *et al.* **Calcium and vitamin D3 sup-**

- plementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis.** *Ann Intern Med* 1996;125:961-968
70. Shreyasee A, Lavalley MP, Simms RW *et al.* **The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis.** *Arthritis Rheum* 1999;42(8):1740-1751
 71. Shreyasee A, Lavalley MP, Simms RW *et al.* **The comparative efficacy of drug therapies used for the management of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-regression.** *J Bone Miner Res* 2002;17(8):1512-1526
 72. Richy F, Ethgen O, Bruyere O *et al.* **Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate.** *Osteoporos Int* 2004;15:301-310
 73. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ *et al.* **Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis.** *N Engl J Med* 1998;339:292-299
 74. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD *et al.* **Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial.** *Arthritis Rheum* 2001;44:202-211
 75. Cohen S, Levy RM, Keller M *et al.* **Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss.** *Arthritis Rheum* 1999;42:2309-2318
 76. Reid DM, Hughes RA, Laan RFJM *et al.* **Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomised trial.** *J Bone Miner Res* 2000;15:1006-1013
 77. Hall GM, Daniels M, Doyle DV *et al.* **Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids.** *Arthritis Rheum* 1994;37:1499-1505
 78. Bhattoa HP, Bettembuk P, Balogh A *et al.* **The effect of 1-year transdermal estrogen replacement therapy on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in osteopenic postmenopausal systemic lupus erythematosus patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.** *Osteoporos Int* 2004;15:396-404
 79. Kung AWC, Chan TM, Lau CS *et al.* **Osteopenia in young hypogonadal women with systemic lupus erythematosus receiving chronic steroid therapy: a randomised controlled trial comparing calcitriol and hormonal replacement therapy.** *Rheumatology* 1999;38:1239-1244
 80. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC *et al.* **Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men.** *Arch Intern Med* 1996;156:1173-1177
 81. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. **Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial.** *JAMA* 2002;288:321-333
 82. The Women's Health Initiative Steering Committee. **Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial.** *JAMA* 2004;291:1701-1712

83. Seeman E, Eisman JA. **Treatment of osteoporosis: why, whom, when and how to treat.** *MJA* 2004;180:298-303
84. Cranney AS, Guyatt G, Griffith L *et al.* **Summary of meta-analyses of the rapies for postmenopausal osteoporosis.** *Endocr Rev* 2002;23:570-578
85. Brown JP, Josse RG. **2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada.** *CMAJ* 2002;167(10 suppl):S1-34
86. Burgess E, Nanes MS. **Osteoporosis in men: pathophysiology, evaluation, and therapy.** *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:421-428
87. Adachi JD, Bensen WG, Brown J *et al.* **Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis.** *N Engl J Med* 1997;337:382-387
88. Roux C, Oriente P, Laan R *et al.* **Randomized trial of effect of cyclical etidronate in the prevention of corticosteroid-induced bone loss.** *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1128-1133
89. Van Cleemput J, Daenen W, Geusens P *et al.* **Prevention of bone loss in cardiac transplant recipients.** *Transplantation* 1996;61:1495-1499
90. Henderson K, Eisman J, Keogh A *et al.* **Protective effect of short-term calcitriol or cyclical etidronate on bone loss after cardiac or lung transplantation.** *J Bone Miner Res* 2001;16:565-571
91. Herrala J, Puolijoki H, Lippo K *et al.* **Clodronate is effective in preventing corticosteroid-induced bone loss in asthmatic patients.** *Bone* 1998;22:577-582
92. Ippoliti G, Pellegrini C, Campana C *et al.* **Clodronate treatment of established bone loss in cardiac recipients: a randomized study.** *Transplantation* 2003;75(3):330-334
93. Grotz WH, Rump LC, Niessen A *et al.* **Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation.** *Transplantation* 1998;66:1004-1008
94. McCloskey E, Selby P, Davies M *et al.* **Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-year study.** *J Bone Miner Res.* 2004;19(5):728-736
95. Boutsen Y, Yamart J, Esselinckx W *et al.* **Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: a prospective controlled 1-year study comparing a single infusion, an infusion given once every 3 months, and calcium alone.** *J Bone Miner Res* 2001;16:104-112
96. Reid IR, Alexander CJ, King AR *et al.* **Prevention of steroid-induced osteoporosis with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-bisphosphonate (APD).** *Lancet* 1998;1:143-146
97. Aris RM, Lester GE, Renner JB *et al.* **Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation.** *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:941-946
98. Fan SL, Kumar S, Cunningham J. **Long-term effects on bone mineral density of pamidronate given at the time of renal transplantation.** *Kidney Int* 2003;63(6):2275-2279
99. Giannini S, D'Angelo A, Carraro G *et al.* **Alendronate prevents further bone loss in renal transplant recipients.** *J Bone Miner Res*

- 2001;16(11):2111-2117
100. Torregrosa JV, Moreno A, Gutierrez A *et al.* **Alendronate for treatment of renal transplant patients with osteoporosis.** *Transplant Proc* 2003;35(4):1393-1395
 101. Wallach S, Cohen S, Reid DM *et al.* **Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy.** *Calcif Tissue Int* 2000;67:227-285
 102. Lane NE, Sanchez S, Modin GW *et al.* **Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled trial.** *J Clin Invest* 1998;102:1627-1633
 103. Lane NE, Sanchez S, Modin GW *et al.* **Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial.** *J Bone Miner Res* 2000;15:944-951
 104. Hock JM, Gera I. **Effects of continuous and intermittent administration and inhibition of resorption on the anabolic response of bone to parathyroid hormone.** *J Bone Miner Res* 1992;7:65-72
 105. Tam CS, Heersche JN, Murray *et al.* **Parathyroid hormone stimulates the bone apposition rate independently of its resorptive action: differential effects of intermittent and continuous administration.** *Endocrinology* 1982;110:506-512
 106. Reginster JY, Minnie HW, Sorensen OH *et al.* **Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis.** *Osteoporos Int* 2000;11:83-91
 107. Harris ST, Watts NB, Genant HK *et al.* **Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial.** *JAMA* 1999;282(14):1344-1352
 108. Siris ES, Miller PD, Barret-Connor E *et al.* **Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment.** *JAMA* 2001;286:2815-2822
 109. Naganathan V, Jones G, Nash P *et al.* **Vertebral fracture risk with long-term corticosteroid therapy. Prevalence and relation to age, bone density, and corticosteroid use.** *Arch Intern Med* 2000;160:2917-2922
 110. Franchimont N, Canalis E. **Management of glucocorticoid induced osteoporosis in premenopausal women with autoimmune disease.** *Autoimmunity Reviews* 2003;2:224-228
 111. Yamada H. **Long-term effect of 1 α -hydroxyvitamin D, calcium and thiazide administration on glucocorticoid-induced osteoporosis.** *Folia Endocrinol Jap* 1989;65:603-614
 112. Patlas N, Golomb G, Yaffe P *et al.* **Transplacental effects of bisphosphonates on fetal skeletal ossification and mineralization in rats.** *Teratology* 1999;60:68-73
 113. Biswas PN, Wilton LV, Shakir SA. **Pharmacovigilance study of alendronate in England.** *Osteoporos Int* 2003;14:507-514

SELEZIONE ABSTRACT

Questa sezione riporta degli "Abstract" selezionati dalla redazione e completati da un commento editoriale del Presidente

Studio clinico randomizzato di confronto tra alendronato orale e pamidronato per via endovenosa nel trattamento della malattia ossea di Paget

Walsh JP, Ward LC, Stewart GO et al.

Department of Endocrinology and Diabetes, Sir Charles Gairdner Hospital, Nedlands, WA 6009, Australia
BONE 2004;34(4):747-754

I bisfosfonati di seconda e terza generazione sono il trattamento di scelta nella malattia ossea di Paget. Essi sono infatti più efficaci della calcitonina e dell'etidronato, ma non vi sono studi di confronto diretto tra i diversi potenti bisfosfonati.

È stato condotto uno studio della durata di 2 anni, in aperto confrontando la terapia orale con alendronato e quella infusiva con pamidronato in 72 soggetti affetti da malattia di Paget. La randomizzazione è stata effettuata sulla base dei livelli plasmatici iniziali di fosfatasi alcalina totale (ALP) e sulla presenza o meno di un pregresso trattamento con bisfosfonati. Tutti i pazienti già precedentemente trattati con bisfosfonati avevano ricevuto pamidronato, ma non alendronato.

I due trattamenti previsti erano: pamidronato, una singola infusione di 60 mg ogni 3 mesi o una di alendronato 40 mg/die per via orale a cicli della durata di 3 mesi. La terapia è stata proseguita fino alla remissione bioumorale (identifica-

ta dalla normalizzazione dei livelli sia della ALP che del rapporto tra desossipiridinolina urinaria (DPD) e creatinina) o al raggiungimento di un evidente effetto plateau. Dopo 1 anno i pazienti che non avevano adeguatamente risposto alla terapia con pamidronato sono stati assegnati al trattamento con alendronato. Dopo un anno, 31 dei 36 pazienti (pari all'86%) trattati con alendronato hanno raggiunto una remissione bioumorale in confronto ai 21 pazienti su 36 (pari al 56%) trattati con pamidronato ($p=0,017$). La riduzione della ALP e del rapporto DPD/creatinina è risultata significativamente maggiore ($p<0,001$) nei soggetti trattati con alendronato rispetto a quelli trattati con pamidronato.

Se consideriamo i pazienti senza pregresso trattamento, alendronato ha indotto la remissione degli indici di malattia in 20 pazienti su 22 (91%) contro i 19 pazienti su 22 di pamidronato, differenza non statisticamente significativa. Alendronato, tuttavia, ha assicurato una riduzione significativamente superiore sia dei livelli di ALP ($p=0,014$) che del rapporto DPD/creatinina ($p<0,001$). Se si considerano invece i pazienti già precedentemente trattati, alendronato ha indotto la remissione in 11 pazienti su 14 (pari al 79%) contro i due soggetti su 14 (pari al 14%) di pamidronato ($p<0,001$) e ha assicurato una significativamente maggiore riduzione ($p<0,001$) dei livelli di ALP e di DPD/creatinina. Nei soggetti passati dal trattamento con pamidronato a quello con alendronato si è ottenuta la remissione in 10 pazienti su 14 (pari al 71%) tra cui 9 soggetti su 11 (82%) già precedentemente trattati. In conclusione, nei soggetti affetti da malattia di Paget mai trattati in precedenza, alendronato e pami-

dronato hanno efficacia simile nell'indurre la remissione bioumorale. Nei soggetti già precedentemente trattati con pamidronato, alendronato è invece più efficace.

COMMENTO EDITORIALE

I bisfosfonati di seconda e terza generazione sono i farmaci di prima scelta nella cura della malattia di Paget. L'efficacia di questi farmaci è legata alla potenza relativa delle singole molecole e alla dose utilizzata. Va inoltre ricordato come l'assorbimento orale sia molto modesto. Dai risultati di questo studio emerge che la dose di pamidronato utilizzata (60 mg e.v. ogni 3 mesi) è sottodosata rispetto al trattamento con alendronato 40 mg/die per via orale.

Alendronato presenta un maggior effetto sulla densità e sul turnover osseo rispetto a raloxifene in donne in post-menopausa con bassa massa ossea: risultati dello studio internazionale EFFECT (Efficacy of Fosamax vs. Evista Comparison Trial)

*Sambrook PN, Geusens P, Ribot C et al.
Institute of Bone and Joint Research, Royal North Shore Hospital, University of Sydney, St Leonards NSW, Australia
J INTERN MED 2004;255(4):503-511*

Obiettivi. Alendronato e raloxifene sono inibitori del riassorbimento osseo che hanno un differente meccanismo d'azione e che vengono utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa. Questo studio è stato realizzato per confrontare l'efficacia e la tollerabilità di alendronato e di raloxifene somministrati a donne in post-menopausa con bassa massa ossea.

Disegno dello Studio. Studio multicentrico internazionale, randomizzato, in doppio cieco.

Sedi dello Studio. Centri clinici di ricerca in Europa, Sud America e Sud-Est Asiatico.

Pazienti. Quattrocentoottantasette donne in post-menopausa con bassa massa ossea sulla

base del dato densitometrico (BMD) della colonna lombare o del femore (T-score ≤ -2).

Trattamenti. Le pazienti hanno assunto per 12 mesi o alendronato 70 mg una volta alla settimana e quotidianamente un placebo identico al raloxifene oppure raloxifene 60 mg/die e un placebo settimanale identico ad alendronato 70 mg.
Principali indagini eseguite. Lo studio prevedeva la misura della BMD della colonna lombare e del femore e l'analisi dei marker del turnover osseo dopo 6 e 12 mesi oltre al rapporto relativo agli eventi avversi.

Risultati. Alendronato si è dimostrato in grado di assicurare aumenti della massa ossea (BMD) decisamente superiori rispetto a quelli indotti da raloxifene sia a livello lombare, sia femorale dopo 12 mesi di terapia. L'aumento della BMD lombare con l'alendronato è stato pari a 4,8% vs. 2,2% ottenuti da raloxifene ($p < 0,001$). L'incremento della BMD del femore totale è stato del 2,3% con alendronato vs. lo 0,8% di raloxifene ($p < 0,001$). Il grado d'inibizione del turnover osseo conseguente alla terapia con alendronato è stato maggiore rispetto a quello che si è ottenuto con raloxifene. La tollerabilità globale è risultata sovrapponibile per i due trattamenti, anche se la percentuale di pazienti che hanno riferito la comparsa di eventi vasomotori è stata significativamente superiore nel gruppo raloxifene (9,5%) rispetto al gruppo alendronato (3,7%; $p < 0,01$). La percentuale di pazienti che hanno lamentato disturbi gastrointestinali è risultata simile nei 2 gruppi.

Conclusioni. In donne in post-menopausa con bassa massa ossea alendronato assicura un maggior effetto densitometrico e sui marker del turnover osseo rispetto a raloxifene.

Confronto tra gli effetti sull'osso e sull'assetto lipidico indotti da raloxifene e dagli estrogeni coniugati equini in donne sane in post-menopausa

*Reid IR, Eastell R, Fogelman I et al.
Department of Medicine, University of Auckland, PB 92019, Auckland, New Zealand*

ARCH INTERN MED 2004;164(8):871-879

Presupposti. Sebbene siano disponibili numero-

si studi che hanno valutato gli effetti degli estrogeni e di raloxifene sulla densità minerale ossea e sull'assetto lipidico sierico, pochi sono i dati relativi a un confronto diretto.

Metodi. Studio randomizzato, controllato vs. placebo della durata di 3 anni, con analisi secondo la metodica *intention-to-treat*. Lo studio ha coinvolto 619 donne in post-menopausa con pregressa isterectomia (età media 53,0 anni) arruolate in 38 centri in Europa, Nord America, Australia e Sud Africa. Le pazienti sono state randomizzate ai seguenti trattamenti: raloxifene 60 mg/die o 150 mg/die, estrogeni coniugati equini 0,625 mg/die (CEE) o placebo. La densità ossea lombare e del femore prossimale, i marker biochimici del turnover osseo e l'assetto lipidico sierico a digiuno sono stati valutati per i tre anni dello studio.

Risultati. Rispetto al valore basale la densità ossea lombare si è progressivamente ridotta del 2,0% nel gruppo placebo ($p < 0,05$), si è mantenuta stabile nei due gruppi in raloxifene ed è invece andata incontro a un aumento del 4,6% nei soggetti trattati con CEE ($p < 0,001$). Gli effetti ottenuti in entrambi i gruppi in raloxifene sono risultati significativamente ($p < 0,001$) differenti rispetto sia al gruppo placebo, sia a quello trattato con CEE. La densità ossea del femore totale ha mostrato un andamento simile. Gli estrogeni coniugati equini hanno prodotto un'inibizione significativamente maggiore dell'osteocalcina sierica, dell'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina e del C-telopeptide urinario rispetto a raloxifene. Ciascuno dei trattamenti attivi ha ridotto in maniera sovrapponibile i livelli di colesterolo LDL rispetto al placebo ($p < 0,001$ in gran parte delle misurazioni). Raloxifene non ha mostrato alcun effetto sul colesterolo HDL al contrario dei CEE che hanno, invece, indotto un aumento del 13,4% rispetto a placebo dopo 3 anni ($p < 0,001$). La trigliceridemia dopo 3 anni di CEE è andata incontro a un aumento del 24,6% ($p < 0,003$), aumento significativamente superiore a quello osservato nei gruppi in raloxifene dove i livelli sierici di trigliceridi sono aumentati del 4,9% e dell'8,0% rispetto al basale ($p \leq 0,002$), senza tuttavia risultare differenti rispetto a placebo. Problemi d'incontinenza urinaria sono stati riportati in 11 donne in CEE, ma solo in 1 o 2 casi in ciascuno degli altri gruppi ($p \leq 0,01$

rispetto gli altri gruppi). Ernie si sono verificate meno frequentemente nei soggetti in trattamento con 150 mg/die di raloxifene o con CEE ($p = 0,03$ vs. placebo).

Conclusioni. Sia raloxifene, sia i CEE inducono effetti positivi sulla densità e sul turnover osseo, anche se gli effetti dei CEE sono più marcati. Raloxifene e i CEE hanno differenti effetti sull'assetto lipidico e un diverso profilo di tollerabilità.

COMMENTO EDITORIALE

Dagli studi condotti da **Sambrook et al.** (J Intern Med 2004) e **Reid et al.** (Arch Intern Med 2004) emerge come l'effetto antiriassorbitivo di raloxifene sia inferiore sia a quello di alendronato, sia a quello degli estrogeni. Per questo motivo meno evidente risulta anche l'effetto densitometrico. La minor potenza come antiriassorbitivo non impedisce, tuttavia, a raloxifene di assicurare un'adeguata protezione del tessuto trabecolare (come quello vertebrale) e, quindi, di ridurre il rischio delle fratture vertebrali. Meno evidente è invece l'effetto sull'osso corticale, per il quale appare necessario un maggior effetto d'inibizione del turnover osseo come quello che si accompagna alla terapia estrogenica e con alendronato. Infatti, queste due ultime molecole possono, a differenza di raloxifene, vantare anche la capacità di ridurre l'incidenza delle fratture femorali.

Per quanto riguarda l'assetto lipidico, l'azione di raloxifene appare simile a quella degli estrogeni somministrati per via transdermica.

Dieci anni di esperienza con alendronato nel trattamento dell'osteoporosi in donne in post-menopausa

Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP et al. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group
Michigan Bone and Mineral Clinic, Detroit 48236, USA
N ENGL J MED 2004;350(12):1189-1199

Presupposti. I farmaci antiriassorbitivi sono estesamente utilizzati nel trattamento dell'osteoporosi.

porosi. Qui sono riportati i risultati di uno studio multinazionale randomizzato, in doppio cieco, nel quale donne in post-menopausa affette da osteoporosi sono state trattate con alendronato per un arco di tempo che ha raggiunto i 10 anni.

Metodi. Nei primi tre anni dello studio sono stati confrontati con placebo 3 diversi dosaggi quotidiani di alendronato. Le donne che in questa fase iniziale erano nel gruppo placebo sono state trattate con alendronato nei successivi 2 anni (4° e 5° anno) prima di uscire dallo studio. Le donne che invece erano nell'originale gruppo attivo hanno continuato ad assumere alendronato per tutta la durata dell'iniziale estensione dello studio (4° e 5° anno). Nelle due successive estensioni (anni 6° e 7° e dall'8° fino al 10°) le donne che avevano ricevuto 5 mg o 10 mg/die di alendronato hanno proseguito con lo stesso trattamento. Le donne che invece erano assegnate al gruppo nel quale era prevista la sospensione del trattamento hanno ricevuto 20 mg/die di alendronato per 2 anni e poi 5 mg/die nel 3°, 4° e 5° anno dello studio per poi proseguire per i successivi cinque anni in placebo. La randomizzazione e lo studio in cieco sono stati mantenuti per tutti i 10 anni. Qui sono riportati i risultati delle 247 donne che hanno partecipato a tutte e quattro le fasi dello studio.

Risultati. Il trattamento con 10 mg/die di alendronato per 10 anni, rispetto ai valori basali, induce aumenti medi della densità minerale ossea del 13,7% a livello lombare (IC 95% da 12,0 a 15,5), del 10,3% a livello del trocantere (IC 95% da 8,1 a 12,4), del 5,4% a carico del collo femorale (IC 95% da 3,5 a 7,4) e del 6,7% a carico del femore totale (IC 95% da 4,4 a 9,1). Incrementi inferiori si sono verificati nel gruppo in trattamento con 5 mg/die. La sospensione del trattamento con alendronato si è accompagnata a una graduale perdita dell'effetto terapeutico valutata mediante la densità ossea e i marker biochimici del rimodellamento osseo. I dati relativi alla "safety", che comprendono l'analisi dell'incidenza delle fratture e dell'altezza, escludono che il trattamento prolungato possa comportare una qualche perdita dei vantaggi terapeutici.

Conclusioni. Gli effetti terapeutici di alendronato sono stati in questo studio confermati e il farmaco è risultato ben tollerato per tutto l'arco di tempo di 10 anni. La sospensione della terapia con alendronato si è accompagnata a una graduale perdita dei suoi effetti.

COMMENTO EDITORIALE

Questo studio conferma che anche trattamenti prolungati nel tempo (fino a 10 anni) sono in grado di assicurare piccoli ma continui aumenti della massa ossea. Il turnover anche dopo diversi anni di terapia rimane stabilmente inibito senza che vi siano né fenomeni di perdita d'efficacia (progressiva ripresa del turnover), né di accumulo o di tossicità (ulteriore progressivo decremento dei marker di turnover osseo). Quest'ultimo dato viene anche confermato dal dato sulle fratture (anche se raccolto in una piccola casistica). Molto interessanti sono anche i risultati relativi al gruppo che ha sospeso la terapia dopo 5 anni. A differenza di quello che si verifica per molti altri inibitori del turnover osseo alla sospensione (come, per esempio, gli estrogeni), con alendronato non si riscontra una fase di accelerata perdita ossea.

Clodronato riduce il rischio di fratture vertebrali in donne con osteoporosi post-menopausale o secondaria: risultati di uno studio in doppio cieco, controllato vs. placebo della durata di 3 anni

McCloskey E, Selby P, Davies M et al.

Division of Genomic Medicine, The World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield Medical School, Sheffield, United Kingdom

J BONE MINER RES 2004;19(5):728-736

L'efficacia della terapia orale con clodronato 800 mg/die nel ridurre le fratture vertebrali è stata studiata in 593 donne affette da osteoporosi post-menopausale o secondaria. L'incidenza delle fratture vertebrali è stata ridotta in maniera statisticamente significativa del 46%. Questo effetto positivo si è dimostrato indipendente dalla causa dell'osteoporosi e da altri fattori basali quali la densità minerale ossea, il dato osteonografico, il peso o il fumo.

Introduzione. L'obiettivo di questo studio è stato quello di determinare se il bisfosfonato clodronato fosse in grado di ridurre l'incidenza delle fratture vertebrali in donne osteoporotiche.

Materiali e Metodi. In questo studio, condotto in doppio cieco, controllato vs. placebo e della durata di

3 anni, sono state reclutate donne che soddisfacevano i criteri WHO per l'osteoporosi a livello della colonna lombare (T-score $\leq -2,5$) e/o con almeno una prevalente frattura vertebrale. Un totale di 593 pazienti sono state randomizzate in due gruppi comprendenti sia donne con osteoporosi post-menopausale (strato I: n=483), sia con osteoporosi secondaria (strato II: n=110). Le pazienti sono state trattate o con clodronato 800 mg/die per via orale (n=292) o con un identico placebo (n=301). Tutte le pazienti hanno ricevuto un supplemento di 500 mg/die di calcio. La BMD è stata misurata al 6°, 12°, 24° e 36° mese e una radiografia della colonna in laterale è stata effettuata al basale e, successivamente, ogni anno per eseguire uno studio morfometrico vertebrale.

Risultati. Il trattamento con clodronato si è accompagnato a un significativo aumento della BMD vertebrale media dopo 3 anni (variazione percentuale dal basale: $4,35 \pm 6,34\%$ vs. $0,64 \pm 6,02\%$ registrato nel gruppo placebo: $p < 0,0001$). A livello femorale clodronato ha stabilizzato la BMD totale, mentre nel gruppo placebo il dato densitometrico è andato incontro a una riduzione significativa (variazione percentuale dal basale: $0,70 \pm 5,67\%$ vs. $-3,03 \pm 6,32\%$ registrato nel gruppo placebo: $p < 0,0001$). Le variazioni della densità ossea spinale e femorale sono risultate sovrapponibili nei due strati. Dopo 3 anni nuove fratture vertebrali sono state identificate in 63 donne del gruppo placebo e in 33 pazienti in terapia con clodronato (rischio relativo: 0,54; IC 95%: 0,37-0,80; $p = 0,001$). Clodronato ha ridotto in maniera statisticamente significativa il rischio di frattura vertebrale in entrambi gli strati e sia nelle donne con, sia in quelle senza pregressa frattura vertebrale al basale. Fratture non vertebrali osteoporotiche si sono verificate in 21 donne del gruppo placebo e in 14 donne trattate con clodronato. La terapia è risultata ben tollerata senza che, nel corso del trattamento con clodronato, siano emerse differenze significative nell'incidenza degli eventi collaterali, comprese le esofagiti.

Conclusioni. In conclusione la terapia orale con clodronato 800 mg/die si è dimostrata sicura ed efficace nel ridurre il rischio di frattura in donne affette da osteoporosi, indipendentemente dalla sua causa.

COMMENTO EDITORIALE

Questo studio documenta l'effetto protettivo sulle

fratture vertebrali di un trattamento con clodronato per via orale 800 mg/die. In Italia questa molecola è utilizzata diffusamente per via intramuscolare. Purtroppo non è al momento possibile sapere quale sia il dosaggio corrispondente a quello orale di 800 mg.

Differenti effetti di teriparatide sulla BMD: confronto tra terapia avviata dopo un trattamento con raloxifene o con alendronato

Ettinger B, San Martin J, Crans G et al.

Division of Research, Kaiser Permanente Medical Care Program, Oakland, California, USA

J BONE MINER RES 2004;19(5):745-751

Sono stati studiati gli effetti di un trattamento di 18 mesi con teriparatide in pazienti in precedenza sottoposti a una terapia a lungo termine con farmaci anti-risorbitivi, mediante l'analisi dei marker del turnover osseo e la densitometria ossea. Il pregresso trattamento con raloxifene non ha influenzato il rapido incremento dei marker del turnover e del dato densitometrico indotto da teriparatide, che è risultato sovrapponibile a quello precedentemente pubblicato in pazienti senza pregressa terapia. Al contrario, il precedente trattamento con alendronato ha ridotto la risposta sia dei marker, sia della BMD.

Introduzione. Teriparatide, rhPTH(1-34), si è dimostrato in grado di aumentare la BMD e di ridurre il rischio di fratture in donne in post-menopausa con osteoporosi. L'obiettivo di questo studio è quello di analizzare gli effetti ossei che ha un trattamento di 18 mesi con teriparatide quando viene avviato in donne osteoporotiche già trattate con alendronato o raloxifene.

Materiali e Metodi. Cinquantanove donne in post-menopausa, di età compresa tra 60 e 87 anni, con BMD T-score $\leq -2,0$, precedentemente trattate con alendronato (ALN) o raloxifene (RLX) per 18-36 mesi, sono state sottoposte a terapia con iniezioni sottocutanee giornaliere di teriparatide 20 mcg per 18 mesi. Tutte le pazienti hanno ricevuto quotidianamente la supplementazione con 1000 mg di calcio e 400 UI di vitamina D. Il principale outcome dello studio era la variazione della densità ossea lombare misurata

mediante DXA. Obiettivi secondari erano le variazioni dei marker del turnover osseo, la BMD del femore totale e il profilo di tollerabilità.

Risultati. Il valore basale mediano dei marker del turnover osseo nei pazienti trattati con ALN era circa la metà di quello dei pazienti trattati con RLX. Durante il trattamento con teriparatide nei pazienti precedentemente in ALN, i marker del turnover sono andati incontro a un aumento più tardivo con picchi circa 1/3 inferiori rispetto a quelli registrati nei pazienti precedentemente trattati con RLX. Durante i primi 6 mesi di terapia sono emerse differenze significative tra i due gruppi ($p < 0,05$) sia per quanto riguarda le variazioni della BMD femorale (pregresso ALN -1,8% vs. 0,5% del pregresso RLX), sia per quella della BMD vertebrale (pregresso ALN 0,5% vs. 5,2% del gruppo con pregresso RLX). Tra il 6° e 18° mese, l'andamento positivo della BMD femorale e della colonna lombare è risultato simile in entrambi i gruppi. Dopo 18 mesi la densità ossea lombare media è aumentata del 10,2% nel gruppo precedentemente in RLX rispetto al +4,1% registrato nei pazienti in precedenza in ALN ($p < 0,05$). Inoltre, a 18 mesi la BMD media del femore totale è andata incontro a un aumento significativo (1,8%, $p < 0,05$) nel gruppo già in RLX, mentre non sono emerse differenze rispetto al basale nei pazienti già trattati con ALN.

Conclusioni. Il trattamento con teriparatide stimola il turnover osseo sia nei pazienti pretrattati con alendronato che in quelli pretrattati con raloxifene. Il pregresso trattamento con RLX non influenza l'atteso aumento della BMD indotto da teriparatide che risulta sovrapponibile a quello in precedenza riportato in pazienti senza pregressa terapia. Al contrario, il pregresso trattamento con ALN contrasta l'incremento della BMD in particolare nei primi 6 mesi.

Importanza della terapia con bisfosfonati nell'ottimizzare la massa ossea in soggetti di sesso maschile dopo sospensione del trattamento con teriparatide [ormone paratiroideo umano (1-34)]

Kurland ES, Heller SL, Diamond B et al.

Department of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, 630 West 168th Street, PH 8 West 864, NY 10032, New York, USA

OSTEOPOROS INT 2004 JUN 3

Teriparatide, frammento attivo dell'ormone paratiroideo umano (hPTH 1-34), è un agente anabolizzante per la terapia dell'osteoporosi. Importanti quesiti rimangono aperti relativi alla gestione della terapia dopo un ciclo con teriparatide che, come consigliato, deve durare al massimo 18-24 mesi. Ventun uomini sono stati seguiti dopo la sospensione del trattamento con teriparatide per un arco di tempo che ha raggiunto i 2 anni. Dodici (57%) hanno scelto di avviare un trattamento con bisfosfonati immediatamente dopo la sospensione di teriparatide, mentre 9 pazienti (43%) hanno scelto di non riprendere alcuna terapia. Dopo 1 anno, nel gruppo in trattamento con bisfosfonati è stato registrato un ulteriore aumento pari a $5,1 \pm 1,0\%$ della densità ossea lombare, la quale è invece andata incontro a un calo del $3,7 \pm 1,7\%$ nei pazienti senza terapia ($p < 0,002$). I sei soggetti che hanno avviato la terapia con bisfosfonati un anno dopo la sospensione di teriparatide, malgrado l'aumento registrato nel secondo anno ($2,6 \pm 1,7\%$), sono rimasti a un livello di BMD inferiore a quello che avevano raggiunto con teriparatide. Al contrario, nei 12 uomini che hanno iniziato il trattamento con bisfosfonati immediatamente e che lo hanno proseguito per l'intero periodo di 2 anni dopo la sospensione del PTH, sono stati registrati continui incrementi a livello della colonna lombare che hanno raggiunto l' $8,9\% \pm 1,5\%$ rispetto ai valori ottenuti dopo la terapia con PTH ($p < 0,002$).

Se consideriamo il periodo di 4 anni (2 di terapia con teriparatide e 2 con bisfosfonati), il guadagno totale a livello della colonna lombare è risultato pari a $23,6 \pm 2,9\%$. Per i soggetti che hanno assunto bisfosfonati solo nel 2° anno post-teriparatide, il guadagno totale è invece risultato di $11,1 \pm 3,4\%$. Nei tre uomini che non hanno mai assunto bisfosfonati nel periodo successivo al PTH l'incremento cumulativo è risultato solo del $5,5 \pm 3,7\%$.

Questi risultati documentano come l'uso dei bisfosfonati dopo teriparatide debba essere considerato importante in qualsiasi strategia che preveda l'utilizzo di questo agente anabolizzante nella cura dell'osteoporosi nell'uomo. L'utilizzo immediato dei bisfosfonati dopo la sospensione del teriparatide può concorrere nell'ottimizzare gli incrementi della massa ossea della colonna lombare.

COMMENTO EDITORIALE

La disponibilità di un trattamento anabolizzante per la prima volta rende possibile l'elaborazione di strategie di terapia d'associazione. Poco razionale appare la terapia combinata concomitante proprio perché i due trattamenti rischierebbero di avere effetti metabolicamente opposti. Più interessante è, invece, la strada del trattamento sequenziale. Nella pratica (possibile allargamento della nota CUF) il teriparatide è e sarà somministrato a pazienti già trattati con antiassorbitivi.

Il primo studio (**Ettinger et al.**, *J Bone Miner Res* 2004) evidenzia come l'entità dell'inibizione del turnover al momento d'iniziare la terapia con teriparatide possa giocare un ruolo importante: maggiore è l'inibizione del turnover iniziale e minore è l'effetto densitometrico successivo. Malgrado ciò non è possibile sapere se questa differenza si accompagna anche a un minore effetto protettivo sulle fratture. L'effetto densitometrico anche dopo alendronato è, infatti, più che ragguardevole (+4,1% alla colonna dopo 18 mesi). L'unica incertezza è se possa essere utile fare alcuni mesi di wash-out prima di avviare il teriparatide.

Dal secondo studio (**Kurland et al.**, *Osteoporos Int* 2004) emerge chiaramente come dopo un trattamento con teriparatide in grado di stimolare la neoformazione, la possibilità d'indurre una rapida e importante inibizione del riassorbimento osseo con alendronato si accompagna a un disaccoppiamento tra i due fenomeni con conseguente amplificazione dell'effetto positivo. Alla sospensione di teriparatide è certamente più razionale e, ora, anche documentato, il vantaggio di avviare trattamento con bisfosfonati.

N@VIGANDO

RIVISTE

Progress in Osteoporosis

Summaries and Critical Analyses of the Current Literature

Progress in Osteoporosis è un trimestrale che fornisce ai lettori un flusso di informazioni aggiornate e sviluppi in campo della ricerca tramite una serie di riassunti tratti dalle più importanti riviste della letteratura internazionale dedicate all'osteoporosi. I testi sono aggiornati alle riviste pubblicate nei 3-4 mesi precedenti. Oltre alle citate *review* e ricerche originali, vengono presentati riassunti di lavori per quei lettori che non hanno accesso alle riviste specialistiche. I riassunti sono basati sui contenuti degli abstract preparati dall'editore. La rivista, pubblicata da Springer, è in lingua inglese.

www.osteofound.org/publications/progress_in_osteoporosis.html

Osteoporosis International

With other metabolic bone diseases

Questa prestigiosa rivista scientifica è l'unica, nel panorama delle riviste in lingua inglese, completamente dedicata alla diagnosi e al trattamento dell'osteoporosi. Essa, inoltre, fornisce un forum per le comunicazioni e lo scambio di opinioni riguardo la diagnosi, la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi e delle altre malattie metaboliche delle ossa. Il mensile edito da Springer nasce da una collaborazione tra la *International Osteoporosis Foundation* (IOF) e la *National Osteoporosis Foundation* (NOF) statunitense. Scopo della rivista è quello di fornire pratiche informazioni quotidiane da poter applicare al trattamento giornaliero dei propri pazienti.

www.link.springer.de/link/service/journals/00198/

Calcified Tissue International

È l'organo ufficiale della *European Calcified Tissue Society*. Fondata nel 1967, pubblica lavori originali i cui temi sono dedicati alla struttura e alla funzione dell'osso. La rivista si propone come un forum per esplorare gli aspetti biochimici, biofisici, molecolari e clinici della struttura, della funzione e del metabolismo osseo. Include *report* sui tessuti connettivi e delle cellule, sul trasporto degli ioni, sul metabolismo degli ormoni, sulla nutrizione, sulla struttura mineralizzata, sulla biologia molecolare e sulla ricerca sull'uomo che rivela importanti aspetti dello scheletro riconducendo all'importanza dell'osso e del metabolismo minerale.

www.link.springer.de/link/service/journals/00223/



SOCIETÀ SCIENTIFICHE

Società Italiana di Medicina Generale

Homepage della SIMG suddivisa in due aree, una di libero accesso e una riservata agli iscritti, che offre collegamenti diretti alle più importanti riviste scientifiche, a differenti linee guida, accesso al motore di ricerca Medline e l'area per il prelievo di moduli e prestampati utili al disbrigo delle formalità burocratiche. Sito in lingua italiana.
www.simg.it

American Medical Association

È il sito dell'omonima associazione. Oltre alle news dell'*American Medical Association* e forum di discussione per i soci, contiene i link per le varie risorse d'interesse medico e, in particolare, le riviste dell'associazione, JAMA e i vari *Archives Specialty Journals*, di cui è possibile visualizzare l'indice del fascicolo corrente e degli arretrati, leggere le news, l'abstract della maggior parte degli articoli pubblicati e il full text di articoli di particolare rilevanza. Inoltre è disponibile un motore di ricerca degli articoli pubblicati dal 1995 a oggi. Sito in lingua inglese.
www.ama-assn.org/

OsteoArthritis Research Society International

È il sito dell'organizzazione no-profit OARSI che si prefigge di promuovere e incoraggiare la ricerca e il trattamento dell'osteoartrite. Gli articoli pubblicati sulla rivista trattano non solo argomenti prettamente reumatologici, ma anche attinenti alla biologia molecolare, farmacologia clinica, ortopedia, biochimica, epidemiologia ecc. Sito in lingua inglese.
www.oarsi.org



WEB MEDICINA

Ministero della Salute

Sito istituzionale per eccellenza. Completamente rinnovato, contiene link a tutti gli organi istituzionali dello Stato, a informazioni di Statistica e dati relativi alla compilazione delle schede di dimissione ospedaliera, all'indirizzo delle diverse ASL, al prontuario farmaceutico nazionale con le modifiche CUF, alle notizie relative con le modifiche alla balneazione delle acque nei mesi estivi, alle disposizioni di profilassi per i viaggiatori, oltre a un elenco di link a diverse realtà mediche nazionali e internazionali, con particolare attenzione alla medicina basata sull'evidenza. All'interno di questa sono contenute le informazioni utili per un tempestivo aggiornamento degli operatori sanitari in merito a nuove conoscenze sull'uso dei farmaci, con particolare riguardo a problematiche di farmacovigilanza. È presente un elenco completo delle attività dell'istituto e dei risultati degli studi coordinati dallo stesso. Tra gli altri servizi offerti da questo sito, la possibilità di porre quesiti al centro regionale di informazione sul farmaco.
www.ministerosalute.it/

Banca Dati Sanitaria Farmaceutica

La Banca Dati Sanitaria Farmaceutica GioFil è una banca dati *online* che opera nel settore farmaceutico dal 1980. Il sito contiene informazioni sanitarie e farmaceutiche regionali, nazionali e internazionali riportate da fonti originali senza alcuna interpretazione o sunti. I suoi contenuti vengono aggiornati quotidianamente, sono presenti informazioni a partire dal 1927 tanto da poter oggi contare sulla presenza di 650.000 documenti. Al sito in lingua italiana è possibile accedere tramite iscrizione.
www.giofil.it