

EDITORIALE

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

OSTEOPOROSI: CONSIDERAZIONI DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE

Generalità

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

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

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

Diagnosi di osteoporosi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 2. Condizioni che abitualmente causano osteoporosi

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

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

Tabella 3. Attuali DXA

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

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

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

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

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

Tabella 5. Quando sospettare una forma genetica

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

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

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

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

Terapia dell'osteoporosi

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

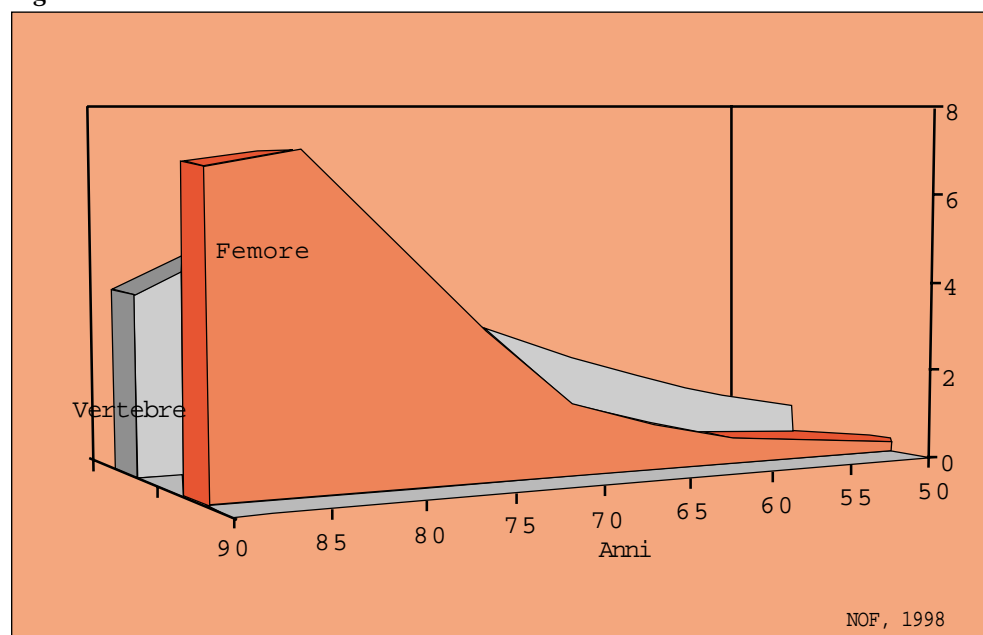
Tabella 7. Fattori determinanti il rischio di frattura

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

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

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

Figura 1. Fratture: rischio a 5 anni



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

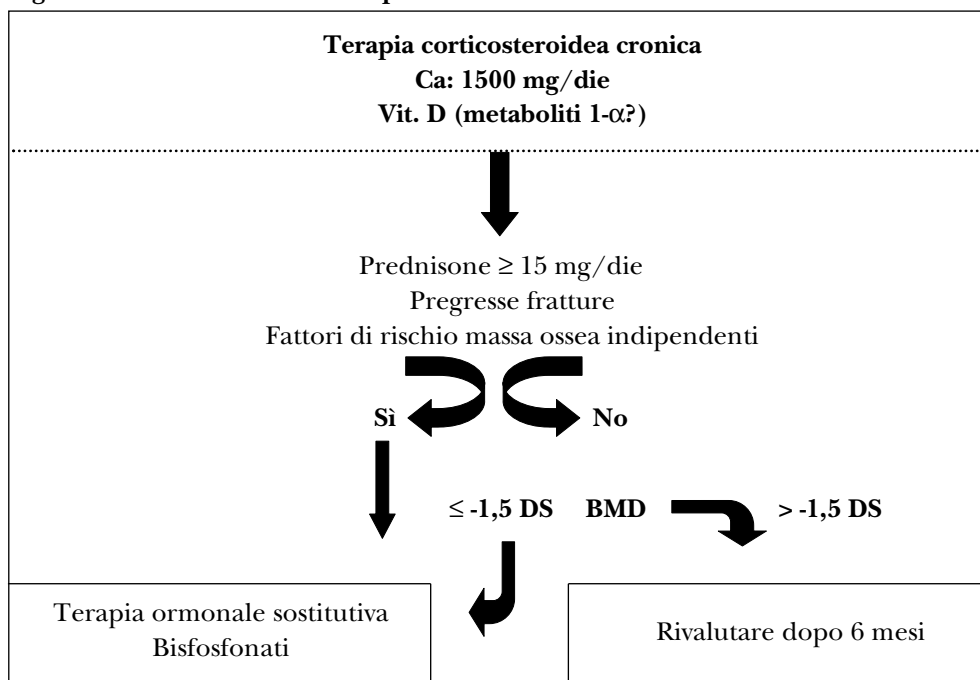
Tabella 8. Fattori di rischio per frattura indipendenti dalla massa ossea

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

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

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

Figura 2. Prevenzione dell'osteoporosi da corticosteroidi.



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

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

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

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

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

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

Tabella 9. Consigli utili per ridurre il rischio di caduta

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

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

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

Tabella 10. I farmaci per l'osteoporosi

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

^(a) donne anziane e istituzionalizzate

^(b) studi osservazionali

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

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

^(e) Watts e coll (14)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 12. Controindicazioni per la HRT

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Flow chart terapeutico

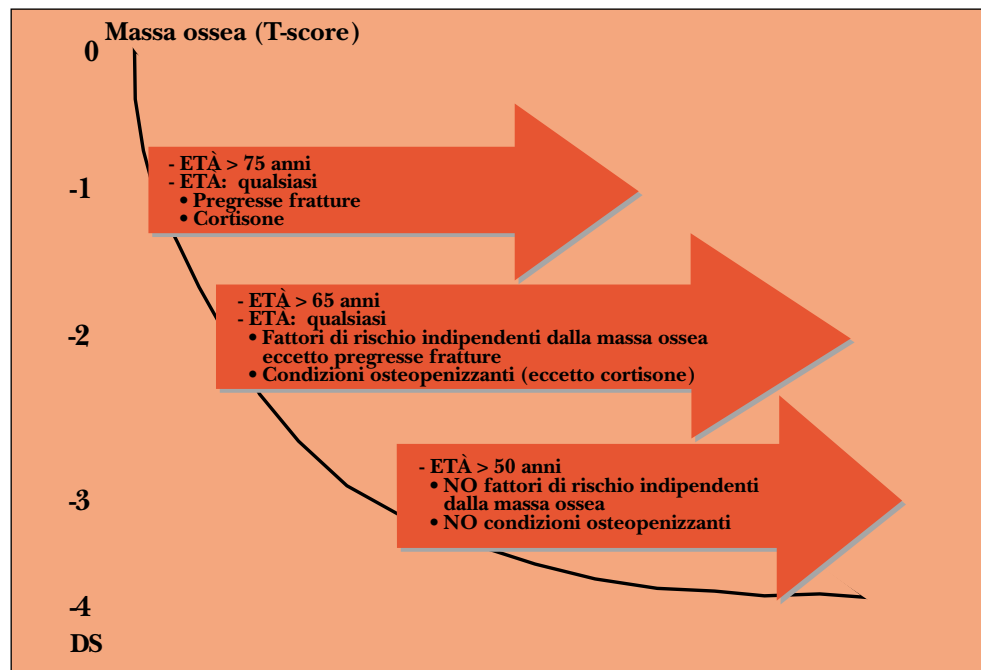
Stile di vita e alimentazione. A tutti va consigliato un adeguato stile di vita, comprendente una regolare attività fisica (camminare almeno 1 ora al giorno), un'adeguata esposizione alla luce solare (vita all'aria aperta per 1-2 ore al giorno) e un'alimentazione comprendente alimenti ricchi in calcio.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

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

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

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

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



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

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

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

Bibliografia

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