

COLOPHON

BOARD SCIENTIFICO

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

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. Ernesto Palummeri
*Direttore del Dipartimento
di Gerontologia*
Ente Ospedaliero – Ospedali “Galliera”
Corso Mentana, 10 – 16128 Genova

Prof. Luigi Sinigaglia
*Dirigente medico I livello
Azienda Ospedaliera
Istituto Ortopedico “Gaetano Pini”
Piazza Cardinal Ferrari, 1
20122 Milano*

EDITORE

Springer-Verlag Italia Srl
Via P. C. Decembrino, 28
20137 Milano
Tel. 02 542597.1 – Fax 02 55193360
e-mail: springeritaly@springer.com

Springer fa parte
di Springer Science+Business Media

©Springer-Verlag Italia, Milano, 2013

springer.com

DIRETTORE RESPONSABILE

Giulio Zuanetti

COORDINAMENTO REDAZIONALE

Anna Riccardi, Elena Bernacchi

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

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

STAMPA

Lazzati Industria Grafica
21011 Casorate Sempione (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. Decembrino, 28 - 20137 Milano

INDICE

EDITORIALE

Quando lo scenario cambia, e non in meglio: farmaci generici *versus* brand 3

Giovanni Minisola

Vitamina D, muscolo scheletrico e attività fisica 8

Giovanni Passeri, Barbara Caroli, Federico Pasin

Artrosi e bisfosfonati 16

Luca Dalle Carbonare, Adriano Gasparetto

Area poster

L'uso dell'acido clodronico nel dolore: verifica d'efficacia 26

Gregorio Deinite, Orazio Lucio Fabio Ragusa

"La carenza di vitamina D non è poi così rara...!" 28

Gregorio Deinite, Orazio Lucio Fabio Ragusa

Correzione parziale della carenza di vitamina D a Napoli 30

Raffaele Giannattasio, Massimo Scarano, Vincenzo Nuzzo,
Lorenzo Nocerino, Ferdinando Somma

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.

QUANDO LO SCENARIO CAMBIA, E NON IN MEGLIO: FARMACI GENERICI VERSUS BRAND

Giovanni Minisola

*Past President della Società Italiana di Reumatologia (SIR)
Unità Operativa Complessa di Reumatologia,
Ospedale di Alta Specializzazione "San Camillo"
Azienda Ospedaliera "San Camillo-Forlanini", Roma*

PREMESSA

Volge al termine una stagione densa di cambiamenti (e polemiche) in ambito economico e sanitario; in maniera repentina e di difficile interpretazione anche per i più attenti commentatori specializzati e di settore, si sono infatti succeduti l'approvazione prima del Decreto Legge 95/12 (rubricato "Disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini" e meglio conosciuto come decreto sulla c.d. "Spending review") convertito, con modificazioni, nella Legge 135/12, e – successivamente – il Decreto Legge 179/12 (rubricato "Ulteriori misure urgenti per la crescita del Paese", e più noto come decreto "Cresci-Italia"), successivamente e a sua volta convertito nella Legge 221/12.

L'art. 15 comma 11 bis della Legge 135/12, novellato appunto da quanto previsto nell'art. 13 bis comma 1 del D.L., poi convertito, 179/12, ha sollevato numerose questioni in merito all'appropriatezza prescrittiva dei cosiddetti farmaci generici o equivalenti, per alcune classi di farmaci più che per altre. Di fatto, il termine generico crea sempre molta confusione, anche fra gli stessi addetti ai lavori. Ma in realtà, cosa cambia per noi medici? Cosa cambia per i pazienti? Che cosa ha scatenato tanto sconvolgimento? Quali le posizioni in merito?

CHE COS'È UN FARMACO GENERICO?

La diffusione dei farmaci generici sulla scena internazionale, cominciata agli inizi del 2000 con la scadenza dei primi brevetti farmaceutici, ha inizialmente consentito una riduzione della spesa farmaceutica a carico del Servizio Sanitario Nazionale, con conseguente possibilità di estendere la prescrizione di farmaci a un sempre maggiore numero di pazienti [1]. Per farmaco generico s'intende dunque l'"imitazione" di un farmaco il cui brevetto è scaduto. Per ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio, un farmaco generico deve soddisfare alcuni requisiti:

- avere lo stesso principio attivo dell'originale "di marca"
- avere lo stesso dosaggio unitario, la stessa forma farmaceutica e la stessa via di somministrazione

- essere bioequivalente
- avere un costo almeno del 20% inferiore.

Affinché un farmaco sia definito equivalente, deve infatti essere la molecola bioequivalente di una specialità medicinale regolarmente in commercio. Secondo il concetto di bioequivalenza, il farmaco generico e il farmaco originale, una volta assunti dal nostro organismo, devono avere lo stesso comportamento qualitativo e quantitativo. Tale comportamento si valuta misurando la concentrazione massima del farmaco nel sangue (C_{max}), il tempo necessario per raggiungere tale concentrazione (T_{max}) e l'area sottesa alla curva concentrazione-tempo (AUC). Quest'ultimo parametro, in particolare, descrive la biodisponibilità di un dato composto nel nostro organismo. La legislazione attuale prevede soltanto che il farmaco generico sia preventivamente sottoposto a studi atti a valutarne la bioequivalenza [2], ovvero studi di farmacocinetica in cui il generico è paragonato al farmaco originale in termini di assorbimento e biodisponibilità. Considerato che il principio attivo è una molecola della quale sono noti le proprietà e gli effetti, non si rendono necessarie ulteriori indagini. Tuttavia gli studi di equivalenza sono generalmente condotti su poche decine di volontari sani e con tempi di osservazione piuttosto brevi. Inoltre, due farmaci sono considerati bioequivalenti quando il profilo di biodisponibilità del farmaco da testare, misurato in termini di AUC, non differisce di più del 20% rispetto a quello del farmaco originale. La presenza di tale bioequivalenza fa presupporre che i due farmaci abbiano anche un'equivalenza terapeutica [2]. Mentre il principio attivo deve essere lo stesso, gli eccipienti che costituiscono il farmaco, così come le tecnologie utilizzate per la realizzazione della forma farmaceutica, possono differire [2]. Da ciò si deduce che due farmaci equivalenti, l'uno di riferimento e l'altro generico, pur avendo biodisponibilità simile, potrebbero avere una risposta differente soprattutto sul lungo termine e, considerando la variabilità individuale, anche un profilo di sicurezza differente e inaspettate interazioni con altri farmaci. Nel complesso questi aspetti non possono essere messi in luce da studi di bioequivalenza di breve durata e condotti su poche decine di soggetti sani.

CHE COSA PREVEDE LA NUOVA LEGGE?

La scelta da parte del medico di prescrivere il farmaco originale piuttosto che il corrispondente generico è stata finora libera. Negli scorsi anni la legge vigente prevedeva che il farmacista informasse il paziente dell'esistenza del farmaco generico a prezzo più basso, dando la possibilità al paziente di scegliere quest'ultimo a discapito del *brand*. Questa scelta veniva fatta solo ed esclusivamente dal paziente, che poteva eventualmente decidere di acquistare il *brand*, corrispondendo però la differenza di prezzo dovuta. L'articolo 13 bis comma 1 della Legge 221 del 2012 sancisce invece che il medico prescrittore (sia questi uno specialista o un medico di medicina generale), per i soli pazienti che cominciano una nuova terapia cronica o che devono essere trattati per un nuovo episodio di malattia non cronica, è tenuto a indicare in ricetta (ricetta rossa) il solo nome del principio attivo. Tuttavia il medico è libero di specificare anche il corrispondente *brand*, purché accompagnato dalla denominazione del principio attivo, oppure di rendere insostituibile il farmaco originale fornendo la dicitura "NON SOSTITUIBILE" insieme con una breve motivazione (per es.

“motivi clinici”). Nel primo caso, il farmacista è tenuto a consegnare al paziente uno dei farmaci generici disponibili o, in alternativa, il paziente può richiedere il farmaco di marca, pagando la differenza. Nel secondo caso, invece, il farmacista è obbligato a consegnare il farmaco di marca, anche quando il farmaco indicato abbia un prezzo pari a quello di rimborso, rispettando sempre le richieste del cliente. In definitiva, la nuova legge non impedisce né al medico né al paziente di prescrivere o acquistare, rispettivamente, il farmaco della marca più appropriata, ma richiede semplicemente al medico di fornire una motivazione valida alla propria scelta. Quindi la questione non dovrebbe essere se la legge sia giusta o sbagliata, ma piuttosto su quali criteri debba basarsi tale scelta. Di seguito, un esempio significativo.

UNA CLASSE DI FARMACI GENERICI RARAMENTE PRESCRITTA: I BISFOSFONATI

I farmaci appartenenti alla classe dei bisfosfonati sono generalmente indicati per il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale, dell'osteoporosi maschile o dell'osteoporosi indotta da glucocorticoidi. Essi hanno visto una rapida diffusione, con la presenza anche sul mercato italiano, di vari prodotti definiti “equivalenti”: fra questi spiccano i generici alendronato, risedronato e ibandronato. A partire dal 2003 la letteratura internazionale ha messo in luce alcune criticità inerenti lo *shift* da un bisfosfonato originale a uno generico [3]. Alcuni studi [4-6] hanno infatti evidenziato un aumento degli eventi avversi a carico dell'apparato gastrointestinale, che sembrano essere legati a una più rapida disgregazione delle compresse a livello esofageo. Una disgregazione troppo rapida determina un rischio maggiore di adesione delle molecole di acido alla mucosa, con conseguente insorgenza di disfagia, esofagiti, dolori addominali, ulcere gastriche e, sebbene più raramente, cancro dell'esofago [1]. Quindi caratteristiche chimico-fisiche quali la disintegrazione/dissoluzione e la bioadesività alla mucosa devono essere tali da garantire un corretto transito a livello gastrointestinale.

Da uno studio condotto su marche diverse di alendronato è emerso che la percentuale di rilascio del principio attivo dalla compressa, misurata con test di dissoluzione, era più elevata nel farmaco originale rispetto ai corrispondenti generici [7]. Un altro studio ha dimostrato un tempo di disintegrazione *in vitro* del *brand* significativamente superiore a tre diversi generici corrispondenti. Inoltre un precedente studio comparativo [8] aveva evidenziato una differenziale bioadesività fra farmaco originale e rispettivi generici, suggerendo quindi che potrebbero effettivamente sussistere differenze in termini di tolleranza esofagea fra i vari farmaci bioequivalenti presenti in commercio. Un simile risultato è emerso anche dal confronto di differenti marche di risedronato; Walker e coll. [9] hanno infatti osservato che cinque diversi generici mostravano diversi tempi di disintegrazione, la quale esordiva prima e terminava tardivamente rispetto al farmaco originale. I dati a supporto della crescente sfiducia nei confronti dei bisfosfonati generici non derivano soltanto da studi *in vitro*. Infatti, già nel 2008, Perkins e coll. avevano dimostrato, in uno studio *in vivo*, che risedronato di marca si disintegrava più lentamente e transitava nell'esofago due volte più velocemente rispetto alle compresse di alendronato di due differenti marche generiche [10]. Inoltre uno studio retrospettivo della du-

rata di un anno, condotto su 186 donne affette da osteoporosi post-menopausale, ha dimostrato la non equivalenza di alendronato generico rispetto ad alendronato e risedronato di marca: infatti entrambi i farmaci originali hanno mostrato un'efficacia significativamente superiore, rispetto ad alendronato generico, nell'aumentare la densità minerale ossea [5]. Nel gruppo di pazienti trattati con il farmaco generico è stata inoltre riscontrata una maggiore incidenza di eventi avversi a carico dell'apparato gastrointestinale e una maggior percentuale di interruzione della terapia entro 12 mesi dall'inizio del trattamento. Quest'ultimo dato conferma anche quanto emerso in precedenza da uno studio condotto su una più ampia casistica: il rischio di interrompere la terapia con alendronato nell'arco di un anno di osservazione era doppio in pazienti che iniziavano la terapia con il farmaco generico rispetto a quelli che iniziavano con il prodotto di marca [6].

CONSIDERAZIONI FINALI

In conclusione, considerando l'esempio dei bisfosfonati, l'aumento del rischio di effetti indesiderati a livello gastrointestinale sembra causare problemi in termini di aderenza alla terapia, portando con maggiore probabilità all'interruzione del trattamento [1]. Ciò spiegherebbe anche perché il generico sembri essere meno efficace del rispettivo farmaco di marca nel contrastare l'erosione ossea – misurata in termini di densità minerale ossea – sul lungo termine [4,5]. Se da un lato è dunque vero che il farmaco generico commercializzato è stato preventivamente sottoposto a studi di bioequivalenza *in vivo*, al fine di equipararne l'efficacia a quella del farmaco originale [11], è altresì vero che questi studi si basano su osservazioni di breve durata, condotte generalmente su un numero limitato di volontari sani [2,12]. Da quanto discusso emerge dunque l'esigenza di studi più approfonditi, volti a comparare i farmaci generici con i rispettivi originali sul lungo periodo e nella *real life* e a rivalutare di conseguenza l'effettivo rapporto costo-efficacia. In assenza di simili provvedimenti può risultare assai complicata per un medico la scelta del farmaco più opportuno, sia quando si tratta di scegliere fra l'originale e un generico, sia quando si debba scegliere fra generici diversi.

Bibliografia

1. Kanis JA, Reginster JY, Kaufman JM et al (2012) A reappraisal of generic bisphosphonates in osteoporosis. *Osteoporos Int* 23:213-221
2. Bernini F, Cicero A (2001) Dal farmaco di ricerca al farmaco equivalente. Primula Multimedia, Pisa
3. Epstein S, Cryer B, Ragi S et al (2003) Disintegration/dissolution profiles of copies of Fosamax (alendronate). *Curr Med Res Opin* 19:781-789
4. Grima DT, Papaioannou A, Airia P et al (2010) Adverse events, bone mineral density and discontinuation associated with generic alendronate among postmenopausal women previously tolerant of brand alendronate: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* 11:68
5. Ringe JD, Möller G (2009) Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis. *Rheumatol Int* 30:213-221
6. Sheehy O, Kindundu CM, Barbeau M, LeLorier J (2009) Differences in persistence among different weekly oral bisphosphonate medications. *Osteoporos Int* 20:1369-1376
7. Lamprecht G (2009) In vitro determination of the release of alendronic acid from alendronate tablets of different brands during deglutition. *J Pharm Sci* 98:3575-3581
8. Shakweh M, Bravo-Osuna I, Ponchel G (2007) Comparative in vitro study of oesophageal adhesiveness of different commercial formulations containing alendronate. *Eur J Pharm Sci* 31:262-270
9. Walker AD, Adachi JD (2011) In vitro disintegration studies of weekly generic and branded risedronate sodium formulations available in Canada. *Curr Med Res Opin* 27:1749-1754

10. Perkins AC, Blackshaw PE, Hay PD et al (2008) Esophageal transit and in vivo disintegration of branded risedronate sodium tablets and two generic formulations of alendronic acid tablets: a single-center, single-blind, six-period crossover study in healthy female subjects. *Clin Ther* 30:834-844
11. EMEA (2010) Guideline on the investigation of bioequivalence. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev.1. Consultabile presso: <http://www.emea.europa.eu/htms/human/humanguidelines/efficacy.htm> (ultimo accesso 18 ottobre 2012)
12. National Osteoporosis Foundation of South Africa (2006) Use of generic alendronate in the treatment of osteoporosis. *S Afr Med J* 96:696-697

VITAMINA D, MUSCOLO SCHELETRICO E ATTIVITÀ FISICA

Giovanni Passeri, Barbara Caroli, Federico Pasin

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Parma

INTRODUZIONE

La vitamina D è un ormone fondamentale nell'omeostasi del calcio e del metabolismo osseo, esercitando la sua azione sui classici organi bersaglio quali l'intestino, il rene e il tessuto scheletrico [1]. Il suo metabolita biologicamente attivo, 1,25-diidrossivitamina D [1,25(OH)₂D], stimola l'assorbimento del calcio e del fosfato a livello intestinale, il riassorbimento di questi ioni a livello renale e la loro mobilizzazione a livello osseo [2].

È un secosteroide, la cui carenza porta a osteomalacia nell'adulto, e in particolare nell'anziano, e a rachitismo nell'età infantile. Questo quadro carenziale venne descritto per la prima volta in un caso di rachitismo che risale al 1645 [3]. Negli ultimi decenni, una serie di evidenze della letteratura ha dimostrato come la vitamina D svolga un ruolo essenziale in molti altri organi extra-scheletrici, compreso il muscolo scheletrico; inoltre il suo recettore (*vitamin D receptor*, VDR) è stato identificato in numerosi tessuti umani, suggerendo dunque una distribuzione assai diffusa e soprattutto un ruolo pleiotropico di questo ormone [4,5].

A conferma della sua reale importanza, è stato dimostrato come il legame tra la vitamina D e il VDR sia in grado di influenzare l'espressione di geni coinvolti nella proliferazione, nello sviluppo, nel differenziamento e nella crescita cellulare [6,7].

Relativamente al potenziale ruolo della vitamina D a livello del muscolo scheletrico, è noto che questo ormone, sempre attraverso il suo recettore VDR, è un fattore d'assoluta importanza anche per lo sviluppo e il mantenimento della normale architettura muscolare scheletrica, e un normale stato vitaminico D costituisce un elemento centrale per l'ottimizzazione della forza, della potenza e della *performance* muscolare [8-10]. Per valutare lo stato vitaminico D si considera il dosaggio del metabolita intermedio 25-idrossivitamina D [25(OH)D] e attualmente sono considerati normali livelli di almeno 30 ng/ml, pari a 75 nmol/l.

Studi clinici descrivono come stati di carenza di 25-idrossivitamina D in soggetti anziani siano correlati a una ridotta massa, forza e *performance* muscolare, associate a un aumentato rischio di cadute [11]. Allo stato attuale delle conoscenze, si può ipotizzare che la vitamina D possa avere a livello muscolare

un'azione sia indiretta [12] sia diretta mediante la dimostrazione della presenza del VDR a livello delle cellule muscolari [13].

MECCANISMI DI AZIONE INDIRETTI E DIRETTI DELLA VITAMINA D SUL MUSCOLO SCHELETRICO

La dimostrazione di un effetto muscolare della vitamina D venne ottenuta già alcuni decenni or sono, iniziando da valutazioni sugli eventi patofisiologici nella miopatia prossimale in modelli sperimentali di ratti carenti di vitamina D. Considerando le modificazioni nella cinetica della contrazione muscolare in risposta alla deplezione di vitamina D in preparazioni di muscolo soleo isolato, venne dimostrato un prolungamento della fase di rilasciamento dopo la contrazione, e questo suggeriva come la carenza di vitamina D potesse alterare la gestione del calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico muscolare [14]. Anche in un altro modello sperimentale di coniglio venne dimostrato come uno degli effetti della vitamina D sul muscolo fosse l'aumento dell'accumulo del calcio nel reticolo sarcoplasmatico, e venne proposto come ciò avvenisse o attraverso l'aumento del numero di siti di legame per il calcio o grazie alla modifica dell'efficienza degli stessi siti di *uptake* del calcio [15]. Relativamente alla sintesi di proteine muscolari, si dimostrò poi come la supplementazione di vitamina D nel muscolo isolato da animali mantenuti carenti portasse a un aumento netto della sintesi di proteine muscolari [16].

Quindi vi sono evidenze ormai ben accettate che mostrano come lo stato vitaminico D abbia effetti sul muscolo scheletrico.

L'effetto della carenza si esplica sia sulla forza sia sulla funzione attraverso effetti indiretti mediati da quadri di ipocalcemia, ipofosfatemia e iperparatiroidismo [12,15], ma anche per un effetto diretto sul muscolo. Questo è suggerito dalla presenza del VDR in cellule muscolari scheletriche sia *in vitro* sia *in vivo*, non solo in modelli sperimentali animali ma anche nell'uomo [13,17-19]. Come esempio di un effetto indiretto dell'ipovitaminosi D ricordiamo l'evidenza in ratti rachitici e ipofosfatemici di una severa debolezza muscolare, che tendeva a scomparire a seguito della normalizzazione del fosfato sierico ottenuta mediante trattamento con vitamina D. I ratti rachitici con ipovitaminosi D, ma con dieta normofosfatemica, non mostravano debolezza muscolare, suggerendo che tale stato del muscolo scheletrico fosse mediato dal quadro di ipofosfatemia legato all'ipovitaminosi D [12].

Il calcitriolo, la forma attiva della vitamina D, mostra la sua azione principale in maniera diretta a seguito del legame al VDR, che come sappiamo è stato rilevato in molti tessuti umani [4,5].

Il VDR agisce come recettore nucleare e potrebbe esistere anche un recettore non nucleare in grado di mediare gli effetti non genomici della vitamina D [20].

Il VDR nucleare è un fattore di trascrizione ligando-dipendente, che fa parte della superfamiglia dei geni per i recettori steroidei e tiroidei [21]. Una volta trasportato all'interno del nucleo da una specifica proteina intracellulare, il calcitriolo si lega al suo recettore nucleare (VDR) con attivazione della trascrizione genica e successiva sintesi proteica. In particolare, dopo aver legato il calcitriolo, il VDR eterodimerizza mediante l'interazione con RXR (recettore dell'acido retinico). L'eterodimero calcitriolo-VDR-RXR facilita l'intera-

zione della regione "zinc finger" del recettore VDR con una sequenza specifica del DNA, modulando così l'espressione genica e la conseguente sintesi proteica delle cellule *target* [22,23].

Azioni rapide e non genomiche sono state riportate in vari tessuti bersaglio attraverso un VDR non nucleare. Il calcitriolo si legherebbe a una forma di VDR non nucleare e indurrebbe la formazione di secondi messaggeri o la fosforilazione di proteine cellulari. Questo meccanismo d'azione non genomico è in grado di modulare in maniera rapida la risposta cellulare a vari stimoli. Ancora da chiarire definitivamente resta però il meccanismo di azione di questo VDR non nucleare. È stato ipotizzato un legame del calcitriolo con un nuovo recettore di membrana, oppure con una proteina associata alla membrana legante il calcio che funzionerebbe come canale ionico calcio-specifico. In base a quanto disponibile a oggi, l'ipotesi che il VDR non nucleare sia lo stesso VDR nucleare che trasloca dal nucleo alla membrana plasmatica sembra la più convincente [24-26].

L'evidenza di un VDR nel muscolo umano è seguita alla precedente individuazione di questo recettore in modelli di mioblasti da roditori e nel pollo [8,9] ed è poi stata messa in dubbio per alcuni anni. Nel 2001 Bischoff e coll. dimostrarono con metodica immunistochemica *in situ* la presenza del VDR nel muscolo utilizzando un anticorpo [10], sulla cui selettività e specificità furono posti seri dubbi da uno studio successivo [27] che utilizzava un anticorpo ritenuto più specifico. A supporto della presenza di VDR nel muscolo umano sono presenti due recenti studi che hanno utilizzato metodiche differenti come *western blot*, *PCR cloning*, immunistochemica e sequenziamento del DNA e che forniscono forti evidenze, probabilmente definitive, sulla presenza del VDR a livello muscolare [19,28].

In sintesi, la vitamina D esplica un ruolo trofico a livello muscolare mediante i due meccanismi recettoriali sopra menzionati. La cosiddetta via genomica lenta, che prevede la sintesi *ex novo* di proteine, è mediata da un recettore nucleare ed esplica la propria azione stimolando direttamente la trascrizione genica. La via rapida, non genomica, è mediata da una forma recettoriale presente a livello della membrana cellulare o dalla sua traslocazione in tale sede, promuove il trasporto di calcio all'interno della cellula muscolare e ne regola la stessa concentrazione intracellulare, modulando il meccanismo contrattile [29-31].

Attraverso questi e altri complessi segnali mediati da secondi messaggeri come quelli appartenenti alla famiglia delle chinasi MAP, ER o JN, la vitamina D contribuisce essa stessa direttamente a porre le basi per la miogenesi, stimolando la proliferazione cellulare muscolare, modulandone la differenziazione e guidando la crescita del tessuto muscolare scheletrico nel suo complesso, oltre a inibirne l'apoptosi indotta dall'esercizio fisico intenso [32-36].

VITAMINA D E PERFORMANCE MUSCOLARE

È stato dimostrato che lo stato di carenza, ma anche già di insufficienza, di vitamina D è correlato con significative alterazioni della struttura, della morfologia e della composizione del tessuto muscolare scheletrico. Le sezioni di tessuto muscolare di soggetti carenti di vitamina D hanno mostrato infatti allargamento degli spazi interfibrillari e infiltrazione di tessuto adiposo, con fibrosi

secondaria e aumento di granuli di deposito di glicogeno. Lo stato di severa deficienza cronica di vitamina D può addirittura condurre ad atrofia delle fibre muscolari, specialmente di tipo II, le cosiddette fibre a rapida contrazione [37]. All'opposto, l'integrazione o la supplementazione di vitamina D è in grado di incrementare il numero e il diametro di queste fibre muscolari e, di conseguenza, di migliorare la *performance* muscolare, la capacità e la forza contrattile, e, da ultimo, la prestazione fisico-atletica [38].

Vari studi osservazionali, prospettici e *cross-sectional* hanno individuato una stretta correlazione tra lo stato basale di vitamina D e i parametri di *performance* fisica, di declino della capacità motoria, di incidenza di infortuni e del relativo tempo di recupero sia nella popolazione generale adulta e giovanile sia, in particolare, nel campo sportivo, atletico e professionistico.

I risultati del Longitudinal Study of Aging Amsterdam (LASA) hanno indicato che una soglia di vitamina D di almeno 60 nmol/l migliora la *performance* fisica muscolare [11]; allo stesso modo, l'analisi del NHANES III Survey ha evidenziato che, in individui anziani, livelli ancora più elevati di vitamina D (94 nmol/l) mostrano una correlazione positiva con la potenza muscolare specie delle estremità muscolari prossimali inferiori, con relativa minor incidenza di cadute e, di conseguenza, di fratture ossee [39]. Analoghi risultati sono stati dedotti da altri studi eseguiti su una popolazione composta da adulti e anziani di entrambi i sessi, individuando diversi valori soglia di vitamina D considerati come ottimali o desiderabili in funzione di miglioramenti di *performance*, o perlomeno in grado di rallentare il declino della capacità motoria [40,41].

Già dalla metà del secolo scorso, e in particolare dalla letteratura scientifica tedesca, era nota l'importante correlazione tra la produzione di vitamina D mediata dall'esposizione solare e la *performance* sportivo-atletica individuale. Quindi è ben nota l'essenziale correlazione tra adeguata esposizione solare, sintesi endogena di vitamina D biologicamente attiva e le relative implicazioni anche a fronte di regimi alimentari e nutrizionali regolari e bilanciati. Le attività sportive a prevalente svolgimento *indoor*, quindi, potrebbero risentire negativamente di una ridotta esposizione solare, nonostante un adeguato introito calorico-energetico [42].

A tal proposito, un recente studio condotto su 21 giocatori professionisti di pallacanestro del campionato spagnolo ha posto l'accento sull'elevato rischio di ipovitaminosi D in giovani atleti nonostante una dieta adeguata e ricca [43]. I valori sierici medi di vitamina D al termine della stagione invernale risultavano inferiori a 50 nmol/l nel 57% dei soggetti, configurando addirittura uno stato di deficienza vitaminica D in base alla classificazione di Lips [44]. Sorprendentemente, a fronte di un apporto energetico assai elevato e di un discreto introito dietetico di calcio (950 ± 419 mg/die), quello di vitamina D (140 ± 78 UI/die) risultava del tutto insufficiente e inadeguato, considerando che solo 4 atleti su 21 assumevano più di 200 UI/die, valore minimo raccomandato per la popolazione adulta e ormai considerato assolutamente insufficiente. In aggiunta, non è nemmeno da escludere che l'insufficiente esposizione ai raggi solari, dovuta alla tipologia di sport *indoor* praticato, abbia contribuito ulteriormente al generalizzato stato di deficit vitaminico D. Infatti, quando risulta insufficiente l'esposizione solare e la conseguente produzione endogena, la dieta rimane la sola fonte potenziale di vitamina D [43].

Altri studi hanno valutato lo stato vitaminico D in giovani atleti a prevalente attività *indoor*, sia durante l'allenamento sia in competizione, raggiungendo analoghe conclusioni. Queste ricerche valutavano i valori sierici di vitamina D in giovani ginnaste; tuttavia, a fronte di una dieta a più basso potere calorico e, di conseguenza, di un minor apporto dietetico di calcio e vitamina D, peraltro in carente esposizione solare, tali risultati non erano parsi così sorprendenti. In dettaglio, si evidenziò che in un gruppo di giovani atlete adolescenti finlandesi d'età compresa tra 9 e 15 anni, sia ginnaste sia podiste, che vivevano a latitudini molto alte (60° N), i valori medi di vitamina D durante la stagione invernale raggiungevano appena 34 nmol/l [45]. In contrasto erano i risultati di uno studio australiano condotto su giovani ginnaste a Canberra, (latitudine 35° S), nelle quali i valori medi di vitamina D superavano la soglia di 56 nmol/l [46]. Anche in sport a prevalente svolgimento *outdoor*, sono state condotte numerose valutazioni prospettico-osservazionali riguardo ai valori sierici di vitamina D e al presunto apporto dietetico-nutrizionale. Guillemant e coll. hanno valutato 54 maschi adolescenti che praticavano attività sportiva intensiva a elevate latitudini (49° N), rilevando valori di vitamina D addirittura carenziali (<25 nmol/l) nel 72% dei giovani al termine della stagione invernale [47]. Un'altra ricerca, ancora inerente a uno sport tipicamente svolto all'aria aperta, ha invece riscontrato in ciclisti francesi a Montpellier (43° N) valori di vitamina D superiori a 83 nmol/l; tuttavia in tale coorte di popolazione sono stati omessi alcuni dati e il campione appariva del tutto insufficiente e non adeguatamente rappresentativo [48]. Consistenti dati scientifici pongono poi in evidenza una certa stagionalità della prestazione fisico-atletica proprio in coincidenza col picco massimo di vitamina D e, all'opposto, ne segnano un declino con il corrispondente, e non certo casuale, calo dei valori sierici. È altresì noto che l'esposizione alla luce del sole è il principale requisito per la sintesi di vitamina D a livello cutaneo. Come è noto, i raggi UVB contribuiscono a livello cutaneo alla formazione di pre-vitamina D₃, successivamente trasformata in vitamina D₃, a partire dal 7-deidrocolesterolo [49-51]. Nei climi temperati le concentrazioni sieriche di 25(OH)D variano, salendo e diminuendo, con un andamento circannuale, conseguentemente alla variazione del grado d'irraggiamento UVB a livello della cute. Va da sé che il tasso d'esposizione solare, la latitudine, il fototipo e, non ultimo, l'etnia individuale rappresentano variabili di assoluta importanza. In relazione alla fluttuazione annuale o meglio, stagionale, dei valori di vitamina D, alcuni individui e nella fattispecie gli sportivi possono raggiungere il *target* sierico di vitamina D durante la stagione estiva o tardo autunnale e, viceversa, mostrare stati carenziali durante la fase invernale o primaverile, anche a latitudini per così dire "assolate". Infatti la vitamina D, sintetizzata grazie all'esposizione solare e assunta con la dieta, viene immagazzinata nel tessuto adiposo e da qui rilasciata al bisogno, per esempio durante i mesi invernali nei quali la sintesi, come detto, è insufficiente.

Interessante a questo riguardo appare il risultato dello studio di Barger-Lux e Heaney [52]; a loro infatti si deve il merito di aver calcolato quale sia il valore desiderabile di vitamina D da raggiungere al termine del periodo di massima sintesi, ossia la tarda estate, per non incorrere in stati carenziali durante i periodi invernali. Il valore di 127 nmol/l in tarda estate consentirebbe di non

scendere al di sotto di 75 nmol/l nella stagione poco assolata. Quest'ultimo rappresenta il valore soglia che, secondo la classificazione di Lips, correla con lo stato ottimale per il trofismo scheletrico e muscolare, mentre 50 nmol/l è invece il valore minimo al di sotto del quale si configura lo stato di carenza [43]. Alle stesse conclusioni sono giunti Galan e coll. [53] studiando le fluttuazioni stagionali di vitamina D in 34 calciatori professionisti spagnoli dell'Andalusia (37° N). Quindi la concentrazione "estiva" di 122 nmol/l di vitamina D è il valore desiderabile e consente di non incorrere in valori "invernali" inferiori a 75 nmol/l, valore soglia, come già detto, sotto il quale non è consigliabile scendere. Questo studio inoltre ha condotto ad altri importanti suggerimenti: un'elevata quota di atleti incorre in stato di insufficienza vitaminica D nonostante una regione geografica e un'attività di *training* che permettono un'elevata esposizione alla luce solare; l'area cutanea corporea esposta alla luce solare è più importante della durata dell'esposizione stessa; i valori sierici di vitamina D oscillano marcatamente durante l'intero anno; un'elevata quota di atleti (63%) ricade in stato di insufficienza vitaminica durante l'inverno; il calo di vitamina D correla con un significativo calo della calcemia e un incremento del paratormone, entrambi comunque nei limiti di norma. Infine, da questa ricerca appare ampia la variabilità interindividuale, la quale diventa ancora più spiccata in tarda estate rispetto al tardo inverno; questo dato è senz'altro da ascrivere a fattori genetici, vista l'estrema omogeneità del campione utilizzato, sia per quanto riguarda gli aspetti nutrizionali sia per l'intensità e il tipo di allenamento [54].

Un ultimo aspetto di centrale rilevanza è l'elevata incidenza, proprio nei mesi freddi e bui dell'inverno, di infortuni, eventi traumatici, muscolari e anche di episodi infettivi. In considerazione degli effetti pleiotropici della vitamina D sia sul sistema muscolo-scheletrico sia sul profilo immunitario e, globalmente, sulla salute individuale, non dovrà essere sottovalutato un eventuale stato d'insufficienza o addirittura di carenza; al contrario, bisognerà provvedere a un'adeguata supplementazione [55,56].

Il dosaggio di vitamina D potrà così rientrare a buon diritto nel pannello di valutazione dello stato basale di ciascun atleta, con particolare riferimento al grado di esposizione solare, all'*intake* giornaliero, all'area geografica di vita e di allenamento e alla ormai riconosciuta fluttuazione stagionale. In riferimento alle sue importanti implicazioni sulla struttura e sulla composizione muscolare e sul livello di prestazione, potrà poi essere presa in considerazione un'adeguata e attenta supplementazione vitaminica D.

Bibliografia

1. DeLuca HF (2004) Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 80:[6 Suppl.]1689-1696
2. Lund J, DeLuca HF (1969) Biologically active metabolite of vitamin D₃ from bone, liver and blood serum. *J Lipid Res* 7:739-744
3. Whistler D (1645) *Disputatio medica inauguralis de morbo puerili Anglorum quem patrio idiomate indigenae vocant the rickets*. London: Wilhelmi Christiani Boxii
4. Reichel H, Koeffler HP, Norman AW (1989) The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. *New Engl J Med* 320:980-991
5. Norman AW (2008) From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 88:491S-499S
6. Walters MR (1992) Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev* 13:719-764

7. Bikle DD (2010) Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. *Trends Endocrinol Metab* 21:375-384
8. Simpson RU, Thomas GA, Arnold AJ (1985) Identification of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and activities in muscle. *J Biol Chem* 260:8882-8891
9. Boland R, Norman A, Ritz E, Hasselbach W (1985) Presence of a 1,25-dihydroxy-vitamin D₃ receptor in chick skeletal muscle myoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 128:305-311
10. Bischoff HA, Borchers M, Gudat F et al (2001) In situ detection of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptor in human skeletal muscle tissue. *Histochem J* 33:19-24
11. Visser M, Deeg DJ, Lips P; Longitudinal Aging Study Amsterdam (2003) Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5766-5772
12. Schubert L, DeLuca HF (2010) Hypophosphatemia is responsible for skeletal muscle weakness of vitamin D deficiency. *Arch Biochem Biophys* 500:157-161
13. Rodman JS, Baker T (1978) Changes in the kinetics of muscle contraction in vitamin D-depleted rats. *Kidney Int* 13:189-193
14. Matthews C, Heimberg KW, Ritz E et al (1977) Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on impaired calcium transport by the sarcoplasmic reticulum in experimental uremia. *Kidney Int* 11:227-235
15. Birge SJ, Haddad JG (1975) 25-Hydroxycholecalciferol stimulation of muscle metabolism. *J Clin Invest* 56:1100-1107
16. Smith R, Stern G (1967) Myopathy osteomalacia and hyperparathyroidism. *Brain* 90:593-602
17. Costa EM, Blau HM, Feldman D (1986) 1,25-dihydroxyvitamin D₃ receptors and hormonal responses in cloned human skeletal muscle cells. *Endocrinology* 119:2214-2220
18. Ceglia L, da Silva Morais M, Park LK et al (2010) Multi-step immunofluorescent analysis of vitamin D receptor loci and myosin heavy chain isoforms in human skeletal muscle. *J Mol Histol* 41:137-142
19. Srikuea R, Zhang X, Park-Sarge OK, Esser KA (2012) VDR and CYP27B1 are expressed in c2c12 cells and regenerating skeletal muscle: potential role in suppression of myoblast proliferation. *Am J Physiol Cell Physiol* 303:C396-C405
20. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E (2005) Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 289:F8-F28
21. Pike JW (1991) Vitamin D₃ receptors: structure and function in transcription. *Annu Rev Nutr* 11:189-216
22. Haussler MR, Mangelsdorf DJ, Komm BS et al (1988) Molecular biology of the vitamin D hormone. *Recent Prog Horm Res* 44:263-305
23. Mangelsdorf DJ, Ong ES, Dyck JA, Evans RM (1990) Nuclear receptor that identifies a novel retinoic acid response pathway. *Nature* 345:224-229
24. Nemere I, Farach-Carson MC (1998) Membrane receptors for steroid hormones: a case for specific cell surface binding sites for vitamin D metabolites and estrogens. *Biochem Biophys Res Commun* 248:443-449
25. Baran DT, Quail JM, Ray R et al (2000) Annexin II is the membrane receptor that mediates the rapid actions of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Cell Biochem* 78:34-46
26. Capiati D, Benassati S, Boland RL (2002) 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ induces translocation of the vitamin D receptor (VDR) to the plasma membrane in skeletal muscle cells. *J Cell Biochem* 86:128-135
27. Wang Y, DeLuca H (2011) Is the vitamin D receptor found in muscle? *Endocrinology* 152:354-363
28. Ceglia LM, Park L, Harris S et al (2008) Immunofluorescent analysis of vitamin D receptor loci and myosin heavy chain isoforms in human skeletal muscle fibers. *Osteoporos Int* 19[Suppl. 2]:418
29. Freedman LP (1999) Transcriptional targets of the vitamin D₃ receptor-mediating cell cycle arrest and differentiation. *J Nutr* 129[2S Suppl]:581-586
30. McCary LC, Staun M, DeLuca HF (1999) A characterisation of vitamin D-independent intestinal calcium absorption in the osteopetrotic mouse. *Arch Biochem Biophys* 368:249-256
31. Drittanti L, de Boland AR, Boland R (1990) Stimulation of calmodulin synthesis in proliferating myoblasts by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Mol Cell Endocrinol* 74:143-153
32. Wu Z, Woodring PJ, Bhakta KS et al (2000) P38 and extracellular signal-regulated kinases regulate the myogenic program at multiple steps. *Mol Cell Biol* 20:3951-3964
33. Buitrago C, Boland R, de Boland AR (2001) The tyrosine kinase c-Src is required for 1,25(OH)₂-vitamin D₃ signalling to the nucleus in muscle cells. *Biochim Biophys Acta* 1541:179-187
34. Buitrago CG, Pardo VG, de Boland AR, Boland R (2003) Activation of RAF-1 through Ras and protein kinase Calpha mediates 1 α ,25(OH)₂-vitamin D₃ regulation of the mitogen-activated protein kinase pathway in muscle cells. *J Biol Chem* 278:2199-2205
35. Buitrago CG, González Pardo V, de Boland AR (2002) Nongenomic action of 1 α ,25(OH)₂-vitamin D₃. Activation of muscle cell PLC gamma through the tyrosine kinase c-Src and PtdIns 3-kinase. *Eur J Biochem* 269:2506-2515
36. Kumar V, Mukhopadhyay S, Bedi PS et al (2008) A novel modulatory role of vitamin D₃ in exercise-induced apoptosis of rat skeletal muscle. *American Journal of Food Technology* 3:361-372
37. Boland R (1986) Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev* 7:434-448
38. Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ et al (2007) Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 9:2058-2065
39. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ et al (2004) Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons aged > or =60 y. *Am J Clin Nutr* 80:752-758
40. Dam TT, von Mühlen D, Barrett-Connor EL (2009) Sex-specific association of serum vitamin D levels with physical function in older adults. *Osteoporos Int* 20:751-760

41. Okuno J, Tomura S, Yabushita N et al (2010) Effects of serum 25-hydroxyvitamin D(3) levels on physical fitness in community-dwelling frail women. *Arch Gerontol Geriatr* 50:121-126
42. Allen R, Cureton T (1945) Effect of ultraviolet radiation on physical fitness. *Arch Phys Med* 10:641-644
43. Bescós-García R, Rodríguez Guisado FA (2011) Low levels of vitamin D in professional basketball players after wintertime: relationship with dietary intake of vitamin D and calcium. *Nutr Hosp* 26:945-951
44. Lips P (2004) Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate? *J Steroid Biochem Mol Biol* 90:611-614
45. Lehtonen-Veromaa M, Möttönen T, Irjala K et al (1999) Vitamin D intake is low and hypovitaminosis D common in healthy 9- to 15-year-old Finnish girls. *Eur J Clin Nutr* 53:746-751
46. Lovell G (2008) Vitamin D status of females in an elite gymnastics program. *Clin J Sport Med* 18:159-161
47. Guillemant J, Le HT, Maria A et al (2001) Wintertime vitamin D deficiency in male adolescents: effect on parathyroid function and response to vitamin D3 supplements. *Osteoporos Int* 12:875-879
48. Maimoun L, Manetta J, Couret I et al (2006) The intensity level of physical exercise and the bone metabolism response. *Int J Sports Med* 27:105-111
49. Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Eng J Med* 357:266-281
50. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC et al (2006) Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 84:18-28
51. Webb AR, Kline I, Holick MF (1988) Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 67:373-378
52. Barger-Lux MJ, Heaney RP (2002) Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4952-4956
53. Galan F, Ribas J, Sánchez-Martinez PM et al (2012) Serum 25-hydroxyvitamin D in early autumn to ensure vitamin D sufficiency in mid-winter in professional football players. *Clin Nutr* 31:132-136
54. Shea MK, Benjamin EJ, Dupuis J et al (2009) Genetic and non-genetic correlates of vitamins K and D. *Eur J Clin Nutr* 63:458-464
55. Cannell JJ, Hollis BW, Sorenson MB et al (2009) Athletic performance and vitamin D. *Med Sci Sports Exerc* 41:1102-1110
56. Larson-Meyer DE, Willis KS (2010) Vitamin D and athletes. *Curr Sports Med Rep* 9:220-226

ARTROSI E BISFOSFONATI

Luca Dalle Carbonare, Adriano Gasparetto

Dipartimento di Medicina, Clinica di Medicina Interna, sezione D, Università di Verona

LA PATOLOGIA ARTROSICA

L'artrosi è la patologia osteoarticolare più frequente nel mondo, di cui risulta affetto un numero estremamente elevato di individui di tutte le razze e nazionalità [1]. In Italia si stima che oltre il 40% della popolazione sia colpito da tale patologia dopo i 60 anni (Tab. 1). La prevalenza aumenta progressivamente con l'età in modo lineare, in particolar modo tra 50 e 80 anni, e risulta più elevata nelle donne [1]. Sebbene vari studi abbiano tentato di quantificare in modo preciso la prevalenza della malattia, non è disponibile un dato certo a causa dell'eterogeneità delle sue manifestazioni e, a volte, della difficoltà di raggiungere la diagnosi [1,2]. Si tratta di una patologia degenerativa cronica che coinvolge le articolazioni sinoviali (o diartrodiali) e si caratterizza inizialmente per il progressivo deterioramento della cartilagine articolare

**TABELLA 1. POPOLAZIONE RESIDENTE IN ITALIA DISTINTA PER MALATTIA CRONICA DICHIARATA, CLASSE DI ETÀ, SESSO (x 100 PERSONE DELLA STESSA CLASSE DI ETÀ E SESSO)
(FONTE: ISTITUTO NAZIONALE DI STATISTICA, ANNUARIO STATISTICO ITALIANO 2012)**

Età	Artrosi, artrite				Osteoporosi			
	Maschi	Femmine	Totale	Variazione rispetto al 2010	Maschi	Femmine	Totale	Variazione rispetto al 2010
0-14	ND	0,4	0,2	-0,1	ND	ND	ND	ND
15-17	0,3	0,6	0,5	0,2	ND	0,2	0,1	-0,2
18-19	ND	0,8	0,4	0,1	ND	0,5	0,2	0,2
20-24	0,3	1,0	0,6	0,2	0,2	0,5	0,3	0,2
25-34	1,6	1,6	1,6	-0,2	0,3	0,6	0,5	0,4
35-44	3,5	5,8	4,7	-0,7	0,4	1,3	0,8	0,2
45-54	9,3	16,4	12,9	-1,4	0,9	5,4	3,2	0,2
55-59	16,1	29,0	22,8	-4,4	2,0	16,8	9,7	-0,6
60-64	23,9	38,6	31,5	-1,0	2,6	21,2	12,3	0,8
65-74	32,0	51,7	42,3	-1,4	4,6	34,5	20,3	0,8
75 e oltre	46,8	67,9	59,9	-0,7	11,7	49,3	35,1	3,4
Totale	11,6	21,6	16,7	-0,6	1,9	13,1	7,7	0,7

su cui scorrono i capi ossei e successivamente per le alterazioni della sinovia, del tessuto osseo subcondrale e della capsula articolare [3]. Ogni articolazione diartrodiale può essere colpita, ma i siti più frequentemente coinvolti sono anca, ginocchio, faccette articolari del rachide, articolazioni interfalangee distali e prossimali delle mani e articolazione trapezio-scafoidea del metacarpo [4]. La patologia artrosica può essere classificata come primaria o secondaria: l'artrosi primaria non è riconducibile ad alcun danno articolare noto in precedenza, la secondaria invece è verosimilmente legata a condizioni preesistenti come traumi, deformità articolari, specifiche malattie reumatologiche o metaboliche [5]. I principali fattori di rischio endogeni sono l'età, il sesso femminile, la predisposizione genetica e l'etnia; i più importanti fattori di rischio esogeni sono i microtraumatismi ripetitivi, l'obesità e la chirurgia coinvolgente le articolazioni [6,7].

Nonostante sia una delle patologie conosciute da più lungo tempo e nonostante la sua elevata prevalenza e la numerosità degli studi a riguardo, la sua patogenesi è ancora discussa e presenta aspetti non chiariti. Inizialmente la cartilagine degenerata contiene un eccesso di acqua ed è caratterizzata da una ridotta concentrazione di proteoglicani rispetto al normale, dall'alterazione quantitativa e qualitativa della sintesi di collagene di tipo II e dalla frammentazione delle fibre collagene preesistenti fino alla comparsa di irregolarità superficiali (fibrillazione) e successivamente alla formazione di fessurazioni e ulcerazioni che i condrociti non riescono più a riparare, formando erosioni sempre più estese.

Parallelamente e molto precocemente in questo processo viene coinvolto anche il tessuto osseo subcondrale, posto al di sotto della cartilagine articolare stessa. Alcuni dati infatti hanno recentemente evidenziato un importante ruolo patogenetico di questo tessuto nella patologia artrosica, dove si verifica infiltrazione del liquido sinoviale e formazione di geodi, sviluppo di osteofiti nelle aree non sottoposte a pressione meccanica, apposizione di osso superficiale, come tentativo di riparare i danni cartilaginei (sclerosi subcondrale) [1,8]. La composizione dell'osso subcondrale è simile al callo osseo che si viene a formare nei siti di frattura in riparazione, è più fragile, soggetto a microfratture e responsabile di parte delle alterazioni anatomiche e meccaniche che si verificano nelle articolazioni colpite dalla patologia artrosica [8]. Dal punto di vista molecolare sembra che un ruolo preponderante sia ricoperto dai mediatori proinfiammatori, quali IL-1 β e TNF- α , prodotti localmente dalla sinovia e dai tessuti danneggiati, con rilascio da parte della cartilagine e della sinovia stessa di metalloproteasi [1,9].

Negli ultimi anni si stanno accumulando evidenze che suggeriscono come, nella patogenesi dell'artrosi, i cambiamenti dell'osso subcondrale non siano semplici conseguenze dell'erosione cartilaginea, ma svolgano un ruolo di primo piano nelle fasi precoci di malattia e nello sviluppo delle erosioni stesse [10]. Alcuni studi hanno evidenziato che il riassorbimento dell'osso subcondrale avviene in fasi molto precoci, soprattutto in pazienti con artrosi evolutiva. Tale fatto è supportato anche dall'evidenza che pazienti con artrosi evolutiva del ginocchio presentano indici di riassorbimento osseo (quali CTX e NTX) aumentati, mentre in quelli con artrosi non evolutiva tali *marker* sono normali [11]; anche modelli animali mostrano un incremento del riassorbi-

mento osseo in fasi molto precoci di malattia [12,13]. Solo successivamente, negli stadi più avanzati della patologia artrosica, apparirebbero i fenomeni di neoapposizione ossea [10].

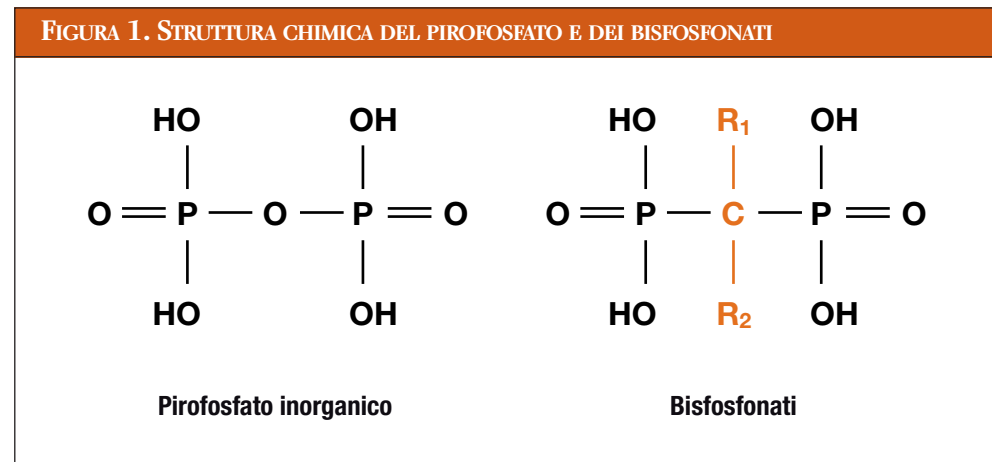
I meccanismi implicati nel riassorbimento e nell'apposizione ossea tipici dell'osso subcondrale non sono ben chiariti e sembra coinvolgano segnali cellulari e molecolari comuni a molte malattie fragilizzanti dell'osso, come l'osteoporosi: in particolare, tali modelli chiamano in causa una possibile alterazione del reclutamento delle cellule mesenchimali in senso osteo- e condroblastico, il sistema Wnt, fattori di crescita come IGF-1 e TGF- β 1 e il sistema OPG/RANK/RANKL [10].

I BISFOSFONATI

I bisfosfonati (BF) sono composti analoghi del pirofosfato inorganico capaci di legarsi ai cristalli di idrossiapatite e di inibire il riassorbimento osseo (Fig. 1); per questo motivo sono tra i farmaci maggiormente utilizzati nel trattamento di numerose malattie metaboliche e fragilizzanti dello scheletro (osteoporosi, malattia ossea di Paget, iperparatiroidismo primario, osteolisi tumorali, metastasi ossee, ipercalcemia neoplastica) [14].

Tutte le molecole di questa classe includono un *core* centrale caratterizzato da un forte legame fosforo-carbonio-fosforo (P-C-P) a cui si legano due catene laterali R1 e R2, che determinano le proprietà farmacologiche dei vari composti. In particolare, il *core* centrale e la catena R1 sono responsabili del legame all'idrossiapatite, mentre la catena R2 ne determina la potenza antiassorbitiva. Un gruppo ossidrilico nella catena R1 migliora l'affinità con l'idrossiapatite, mentre un gruppo aminico nella catena R2 ne aumenta la potenza antiassorbitiva [15,16].

Sulla base del differente meccanismo d'azione, i bisfosfonati si dividono nei seguenti due gruppi: aminobisfosfonati (molecole contenenti un gruppo aminico) e non aminobisfosfonati (molecole prive di un gruppo aminico) [17-19]. Tutti i bisfosfonati agiscono inibendo il riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti: dalla matrice ossea vengono gradualmente rilasciati e incorporati negli osteoclasti, con meccanismo specifico e differente tra aminobisfosfonati e non aminobisfosfonati.



I non aminobisfosfonati, etidronato e clodronato, vengono incorporati mediante endocitosi all'interno degli osteoclasti in analoghi dell'ATP non idrolizzabili e metabolicamente inutilizzabili, alterano profondamente le funzioni cellulari e provocano l'apoptosi cellulare [20].

Al contrario, gli aminobisfosfonati (alendronato, risedronato, ibandronato, zoledronato, neridronato, pamidronato) non vengono incorporati a formare analoghi tossici dell'ATP, ma agiscono inibendo la via del mevalonato, in particolare bloccando l'enzima farnesil-pirofosfato sintetasi e quindi la prenilazione di alcune GTPasi, impedendo processi cellulari fondamentali quali la riorganizzazione del citoscheletro e la formazione del tipico orletto a spazzola [20].

Il diverso meccanismo di azione condiziona anche un differente comportamento nei confronti della cascata infiammatoria. Gli aminobisfosfonati sono associati a un effetto proinfiammatorio dovuto all'aumentato rilascio di mediatori della flogosi quali IL-1 β e TNF- α , legato alla stimolazione dei linfociti γ/δ da parte di isopentil-pirofosfato accumulato a livello intracitoplasmatico in seguito all'inibizione della farnesil-pirofosfato sintetasi; questo meccanismo potrebbe spiegare, almeno in parte, la reazione di fase acuta frequentemente osservata in occasione delle prime somministrazioni degli aminobisfosfonati, soprattutto se somministrati per via endovenosa [20,21].

Al contrario, per i non aminobisfosfonati è stato dimostrato un effetto antinfiammatorio, probabilmente legato all'azione proapoptotica a carico degli osteoclasti e dei macrofagi [22] e alla capacità di inibire la secrezione di mediatori proinfiammatori e ossido nitrico (NO) nei macrofagi attivati [23,24]. Per questa peculiarità, il loro uso è stato sperimentato nel trattamento di artriti infiammatorie [25,26], nell'artrosi [27] e, su modello animale, nella prevenzione della reazione di fase acuta in trattamento combinato con i non aminobisfosfonati [28], contrastando l'aumento di mediatori flogistici prodotti dai macrofagi attivati, causato dall'accumulo di isopentil-pirofosfato [29].

ARTROSI E TERAPIA ANTIRIASSORBITIVA

Aminobisfosfonati

Considerando il modello secondo cui l'alterazione dell'osso subcondrale (in particolare nella fase di incremento del riassorbimento scheletrico) avrebbe un ruolo importante e precoce nella formazione delle lesioni artrosiche, è stato proposto l'impiego di farmaci che riducano significativamente il *turnover* scheletrico, quali i bisfosfonati, che potrebbero interferire con le prime fasi del processo degenerativo. L'inibizione del *turnover* scheletrico a livello dell'osso subcondrale e il rallentamento dell'attivazione osteoblastica con deposizione di matrice ossea a livello articolare potrebbero, infatti, interferire in modo significativo con la storia naturale dell'artrosi. A tal proposito, modelli animali di artrosi indotta hanno già dimostrato il beneficio della terapia con alendronato, in grado di inibire la formazione di osteofiti e di lamelle ossee articolari e di incidere sul *turnover* osseo locale, limitando l'azione delle cellule osteoblastiche e osteoclastiche [30-32].

Sia alendronato sia risedronato riducono la produzione articolare locale di Transforming Growth Factor-beta (TGF- β) in modelli animali di artrosi [32,33], suggerendo un possibile meccanismo di inibizione dello sviluppo degli osteo-

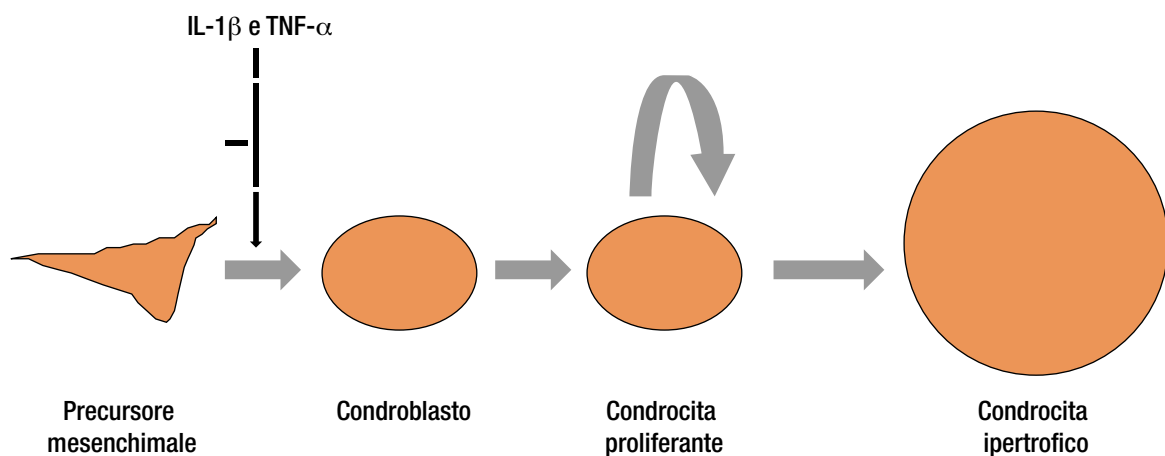
fiti, mentre in un recente studio sull'uomo la terapia con alendronato è stata in grado di ridurre la progressione degli osteofiti a livello del rachide [34]. Risedronato, sperimentato sull'uomo, non ha prodotto benefici rilevanti dopo 2 anni di trattamento nella progressione radiologica dell'artrosi del ginocchio, pur inibendo significativamente gli indici di *turnover* scheletrico [35]. Ranelato di stronzio, un altro farmaco antiosteoporotico con attività antiassorbitiva, ha dimostrato di poter agire a livello degli osteoblasti dell'osso subcondrale inibendo la produzione di metalloproteasi specifiche (MMP-2 e MMP-9), con sovraespressione di osteoprotegerina (OPG) e riduzione dell'espressione di RANKL a livello delle membrane cellulari, elementi importanti nell'attività osteoclastica e quindi nella patogenesi delle lesioni artrosiche a carico dell'osso subcondrale [36]. Tuttavia non esistono ancora dati sufficienti a confermare l'effetto positivo di questo farmaco nella patologia artrosica.

Clodronato

Una delle ipotesi proposte sull'origine delle lesioni artrosiche enfatizza il ruolo della cascata flogistica, con rilascio di citochine proinfiammatorie, quali IL-1 β e TNF- α , da parte delle cellule condrocitiche danneggiate dall'elevato *turnover* locale, che comporta un aggravamento progressivo delle erosioni cartilaginee [37]. Inoltre da alcuni studi emerge come i mediatori della flogosi possano interferire direttamente con il differenziamento delle cellule mesenchimali in senso condroblastico e quindi influire nella progressione della malattia (Fig. 2) [38].

L'azione antinfiammatoria dei non aminobisfosfonati, e in particolare di clodronato, è nota da tempo e, come già accennato, studi in questo ambito suggeriscono che tale effetto possa essere legato all'azione proapoptotica che il farmaco esercita sulle cellule macrofagiche [22] e alla sua capacità di inibire la

FIGURA 2. EFFETTI DI IL-1 β E TNF- α SUL DIFFERENZIAMENTO CONDROCITICO A PARTIRE DALLE CELLULE STAMINALI MESENCHIMALI



produzione di NO e di mediatori proinfiammatori a livello dei macrofagi attivati [23,24]. Inoltre, clodronato ha dimostrato di ridurre la flogosi in modelli murini di artrite infiammatoria [39] e di diminuire lo sviluppo di erosioni cartilaginee in conigli affetti da artrite infiammatoria dopo somministrazione intra-articolare [40], mentre la sua somministrazione intra-articolare in soggetti umani affetti da artrite reumatoide ha ridotto in modo significativo i macrofagi sinoviali [26]. Inoltre è stato osservato come clodronato sia in grado di migliorare i sintomi e la funzionalità dell'articolazione artrosica in modo non inferiore all'acido ialuronico, quando somministrato per via intra-articolare [27]. A conferma di tale riscontro, recentemente clodronato si è rivelato più efficace di idrossiclorochina nel ridurre il dolore e i sintomi in pazienti con rizartriosi [41] e i sintomi dolorosi e le calcificazioni articolari in pazienti affetti da artropatia da idrossiapatite [42]. L'azione analgesica di clodronato era stata segnalata anche precedentemente in ambiti diversi, evidenziando, per esempio, una sua maggiore capacità analgesica rispetto al paracetamolo in pazienti con fratture vertebrali osteoporotiche [43] o la sua efficacia in pazienti oncologici nella palliazione del dolore associato a metastasi ossee [44]. Infine, in modelli murini trattati con clodronato, è stata osservata una riduzione significativa della nocicezione sia periferica sia centrale [45], che potrebbe fornire una possibile spiegazione sull'origine dell'azione analgesica del farmaco.

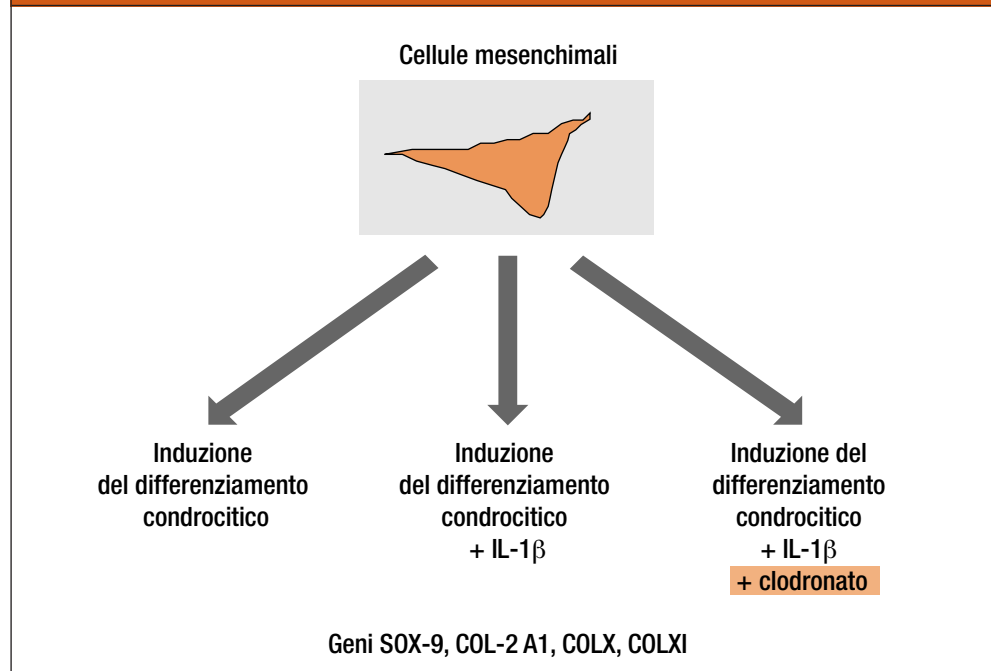
L'azione di clodronato nell'artrosi potrebbe, tuttavia, esplicitarsi anche attraverso altri meccanismi. Infatti, l'inibizione di fattori come IL-1 β e TNF- α , che interferiscono nella maturazione dei condroblasti a partire dalle cellule mesenchimali (Fig. 2), potrebbe suggerire un'azione diretta del farmaco sulle cellule condrocitiche e la loro maturazione.

Sulla base di questi presupposti, abbiamo voluto sperimentare la potenziale azione del farmaco sui condrociti, in particolare sulle fasi di differenziamento cellulare. Abbiamo pertanto utilizzato una linea di cellule mesenchimali umane nelle quali, con adeguati stimoli, abbiamo indotto il processo di differenziamento condrocitico. Ottenuti i condrociti, la cui presenza era confermata dall'espressione di SOX-9, fattore di trascrizione della linea condrocitica, abbiamo valutato l'effetto di IL-1 β sul differenziamento e parallelamente abbiamo verificato il potenziale effetto di clodronato, in presenza della citochina, a diversi dosaggi (Fig. 3).

I risultati dello studio sono presentati nella Figura 4: come si può vedere, l'espressione di SOX-9, gene per il fattore di trascrizione della linea condrocitica, inibito dall'esposizione a IL-1 β , veniva ripristinata dall'esposizione a clodronato in maniera dose-dipendente. Inoltre si osservava anche che clodronato, da solo, era in grado di indurre un incremento significativo del differenziamento condrocitico a partire dalle cellule mesenchimali, rispetto al controllo.

Questi dati supporterebbero l'ipotesi di un'azione diretta di clodronato sul differenziamento condrocitico, rafforzando il razionale del suo utilizzo nelle patologie degenerative. Sulla base di tali risultati, abbiamo voluto verificare *in vivo* la presenza di un deficit della capacità di differenziamento delle cellule mesenchimali in senso condrocitico nei pazienti affetti da artrosi rispetto a soggetti sani e il potenziale effetto di clodronato sulla capacità differenziativa in

FIGURA 3. DISEGNO DELLO STUDIO *IN VITRO*: VIENE INDOTTO IL DIFFERENZIAMENTO CONDROCITICO IN PRESENZA E IN ASSENZA DI STIMOLO INFIAMMATORIO (IL-1 β) E DI CLODRONATO A DIVERSE DOSI



senso condrocitico delle mesenchimali circolanti dei pazienti artrosici (Fig. 5). Questa fase dello studio è attualmente in corso e, se i risultati confermeranno i dati del precedente studio *in vitro*, verrà rafforzato il razionale dell'utilizzo di clodronato nella patologia artrosica.

FIGURA 4. ESPRESSIONE DI SOX-9 IN CELLULE MESENCHIMALI TRATTATE CON CLODRONATO: RISULTATI DELLO STUDIO *IN VITRO*

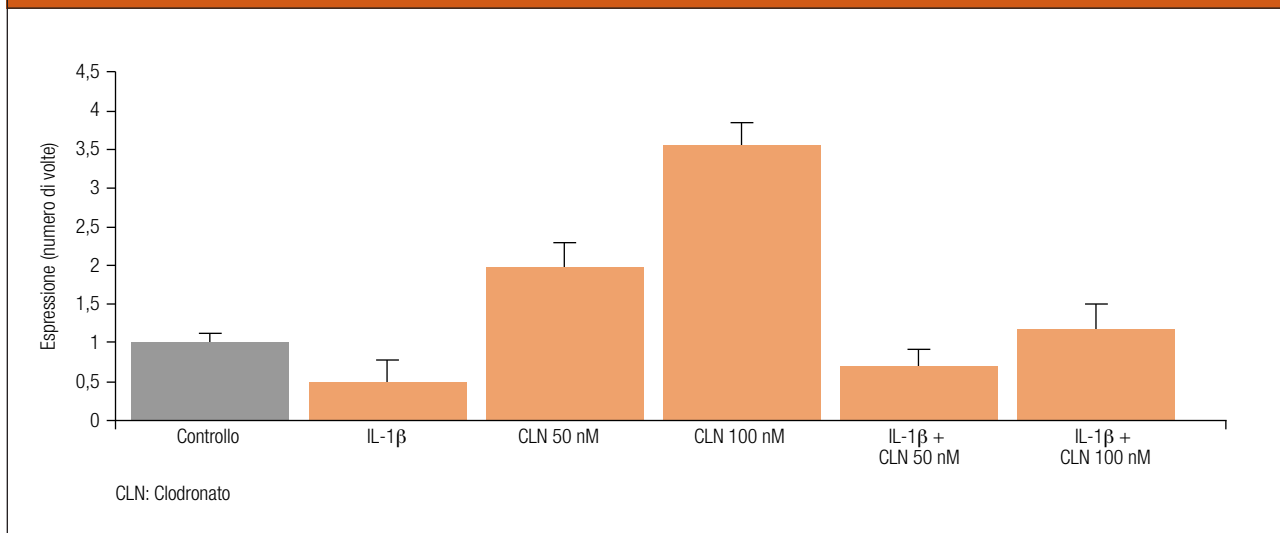
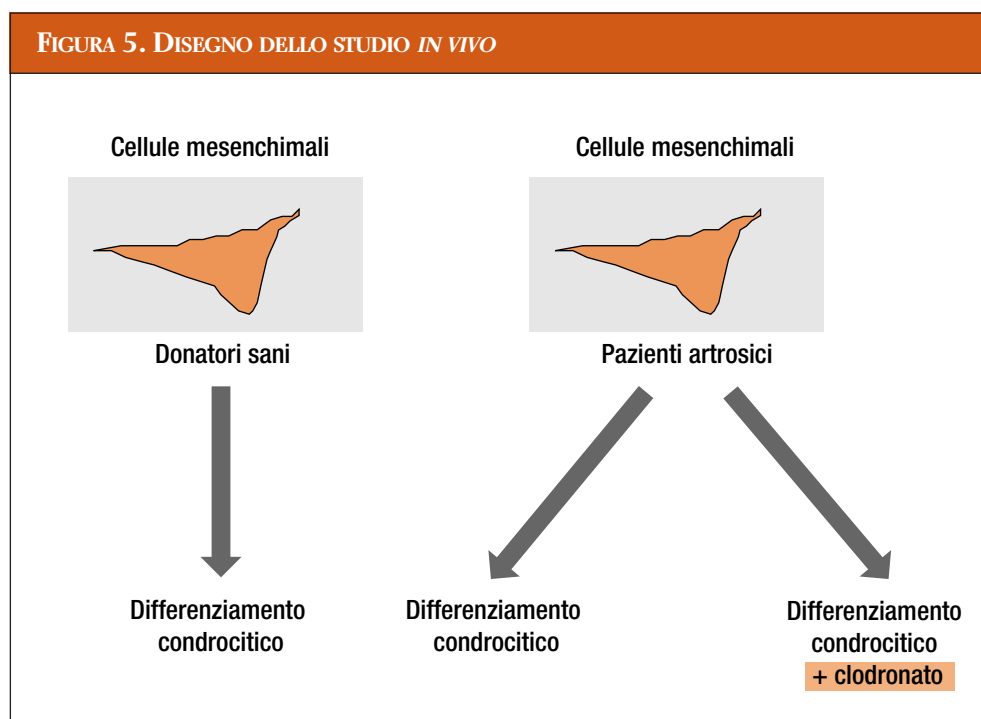


FIGURA 5. DISEGNO DELLO STUDIO *IN VIVO*


La possibilità di favorire il reclutamento delle cellule mesenchimali in senso condrocitico potrebbe mantenere integro il *pool* delle cellule attive e quindi rallentare l'evoluzione dei processi degenerativi che costituiscono gli elementi fondamentali della patologia artrosica. Tale aspetto potrebbe costituire un importante *target* terapeutico su cui confrontare le diverse strategie farmacologiche.

Bibliografia

1. Buchanan WW, Kean WF, Kean R (2003) History and current status of osteoarthritis in the population. *Inflammopharmacology* 11:301-316
2. Duncan R, Peat G, Thomas E et al (2007) Symptoms and radiographic osteoarthritis: not as discordant as they are made out to be? *Ann Rheum Dis* 66:86-91
3. Adatia A, Rainsford KD, Kean WF (2012) Osteoarthritis of the knee and hip. Part I: aetiology and pathogenesis as a basis for pharmacotherapy. *J Pharm Pharmacol* 64:617-625
4. Buchanan WW, Kean WF (2002) Osteoarthritis II: pathology and pathogenesis. *Inflammopharmacology* 10:23-52
5. Buchanan WW, Kean WF (2002) Osteoarthritis IV: clinical therapeutic trials and treatment. *Inflammopharmacology* 10:79-155
6. Buchanan WW, Kean WF (2002) Osteoarthritis I: epidemiological risk factors and historical considerations. *Inflammopharmacology* 10:5-21
7. Michael JW, Schlüter-Brust KU, Eysel P (2010) The epidemiology, etiology, diagnosis, and treatment of osteoarthritis of the knee. *Dtsch Arztebl Int* 107:152-162
8. Buckland-Wright C (2004) Subchondral bone changes in hand and knee osteoarthritis detected by radiography. *Osteoarthritis Cartilage* 12[Suppl. A]:10-19
9. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D et al (2011) Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 7:33-42
10. Kwan Tat S, Lajeunesse D, Pelletier JP, Martel-Pelletier J (2010) Targeting subchondral bone for treating osteoarthritis: what is the evidence? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 24:51-70
11. Bettica P, Cline G, Hart DJ et al (2002) Evidence for increased bone resorption in patients with progressive knee osteoarthritis: longitudinal results from the Chingford study. *Arthritis Rheum* 46:3178-3184
12. Hayami T, Pickarski M, Zhuo Y et al (2006) Characterization of articular cartilage and subchondral bo-

- ne changes in the rat anterior cruciate ligament transection and meniscectomized models of osteoarthritis. *Bone* 38:234-243
13. Pastoureau PC, Chomel AC, Bonnet J (1999) Evidence of early subchondral bone changes in the meniscectomized guinea pig. A densitometric study using dual-energy X-ray absorptiometry subregional analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 7:466-473
 14. Fleisch H (1998) Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 19:80-100
 15. Lin JH (1996) Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 18:75-85
 16. Ebetino FH, Hogan AM, Sun S et al (2011) The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. *Bone* 49:20-33
 17. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP et al; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group (2004) Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 350:1189-1199
 18. McCloskey EV, Beneton M, Charlesworth D et al (2007) Clodronate reduces the incidence of fractures in community-dwelling elderly women unselected for osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled randomized study. *J Bone Miner Res* 22:135-141
 19. Rogers MJ (2003) New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr Pharm Des* 9:2643-2658
 20. Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, Mönkkönen J (2011) Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone* 49:34-41
 21. Hewitt RE, Lissina A, Green AE et al (2005) The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood γ/δ T cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins. *Clin Exp Immunol* 139:101-111
 22. Frith JC, Mönkkönen J, Auriola S et al (2001) The molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis. *Arthritis Rheum* 44:2201-2210
 23. Dombrecht EJ, Schuerwegh AJ, Bridts CH et al (2007) Effect of bisphosphonates on nitric oxide production by inflammatory activated chondrocytes. *Clin Exp Rheumatol* 25:817-822
 24. Makkonen N, Salminen A, Rogers MJ et al (1999) Contrasting effects of alendronate and clodronate on RAW 264 macrophages: the role of a bisphosphonate metabolite. *Eur J Pharm Sci* 8:109-118
 25. Matsuo A, Shuto T, Hirata G et al (2003) Antiinflammatory and chondroprotective effects of the aminobisphosphonate incadronate (YM175) in adjuvant induced arthritis. *J Rheumatol* 30:1280-1290
 26. Barrera P, Blom A, van Lent PL et al (2000) Synovial macrophage depletion with clodronate-containing liposomes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43:1951-1959
 27. Rossini M, Viapiana O, Ramonda R et al (2009) Intra-articular clodronate for the treatment of knee osteoarthritis: dose ranging study vs hyaluronic acid. *Rheumatology* 48:773-778
 28. Oizumi T, Yamaguchi K, Funayama H et al (2009) Necrotic action of nitrogen containing bisphosphonates and their potential inhibition by clodronate, a non nitrogen containing bisphosphonate in mice: potential for utilization of clodronate as a combination drug with a nitrogen-containing bisphosphonate. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 104:384-392
 29. Endo Y, Shibasaki M, Yamaguchi K et al (1999) Inhibition of inflammatory actions of aminobisphosphonates by dichloromethylene bisphosphonate, a non-aminobisphosphonate. *Br J Pharmacol* 126:903-910
 30. Panahifar A, Maksymowych WP, Doschak MR (2012) Potential mechanism of alendronate inhibition of osteophyte formation in the rat model of post-traumatic osteoarthritis: evaluation of elemental strontium as a molecular tracer of bone formation. *Osteoarthritis Cartilage* 20:694-702
 31. Shirai T, Kobayashi M, Nishitani K et al (2011) Chondroprotective effect of alendronate in a rabbit model of osteoarthritis. *J Orthop Res* 29:1572-1577
 32. Hayami T, Pickarski M, Wesolowski GA et al (2004) The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model. *Arthritis Rheum* 50:1193-1206
 33. Yao W, Balooch G, Balooch M et al (2006) Sequential treatment of ovariectomized mice with bFGF and risedronate restored trabecular bone microarchitecture and mineralization. *Bone* 39:460-469
 34. Neogi T, Nevitt MC, Ensrud KE et al (2008) The effect of alendronate on progression of spinal osteophytes and disc-space narrowing. *Ann Rheum Dis* 67:1427-1430
 35. Bingham CO 3rd, Buckland-Wright JC, Garnero P et al (2006) Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. *Arthritis Rheum* 54:3494-3507
 36. Tat SK, Pelletier JP, Mineau F et al (2011) Strontium ranelate inhibits key factors affecting bone remodeling in human osteoarthritic subchondral bone osteoblasts. *Bone* 49:559-567
 37. Martel-Pelletier J, Di Battista JA, Lajeunesse D (1999) Biochemical factors in joint articular tissue degradation in osteoarthritis. In: Reginster JY, Henrotin Y, Martel-Pelletier J, Pelletier JP (Eds.) *Experimental and clinical aspects of osteoarthritis*. Springer, Berlin Heidelberg New York
 38. Wehling N, Palmer GD, Pilapil C et al (2009) Interleukin-1 β and tumor necrosis factor alpha inhibit chondrogenesis by human mesenchymal stem cells through NF- κ B-dependent pathways. *Arthritis Rheum* 60:801-812
 39. Kinne RW, Schmidt-Weber CB, Hoppe R et al (1995) Long-term amelioration of rat adjuvant arthritis following systemic elimination of macrophages by clodronate-containing liposomes. *Arthritis Rheum*

38:1777-1790

40. Ceponis A, Waris E, Mönkkönen J et al (2001) Effects of low-dose, noncytotoxic, intraarticular liposomal clodronate on development of erosions and proteoglycan loss in established antigen-induced arthritis in rabbits. *Arthritis Rheum* 44:1908-1916
41. Saviola G, Abdi-Ali L, Camprostrini L et al (2012) Clodronate and hydroxychloroquine in erosive osteoarthritis: a 24-month open randomized pilot study. *Mod Rheumatol* 22:256-263
42. Saviola G, Abdi-Ali L, Baiardi P, Benucci M (2011) Can clodronate be effective in the treatment of disabling hydroxyapatite crystal-deposition disease? A report of two cases. *Rheumatol Int* 31:415-417
43. Rovetta G, Monteforte P, Balestra V (2000) Intravenous clodronate for acute pain induced by osteoporotic vertebral fracture. *Drugs Exp Clin Res* 26:25-30
44. Serkies K, Jereczek-Fossa B, Badzio A, Jassem J (1999) Clodronate in the management of bone metastases: a clinical study of 91 patients. *Neoplasma* 46:317-322
45. Bonabello A, Galmozzi MR, Canaparo R et al (2003) Long-term analgesic effect of clodronate in rodents. *Bone* 33:567-574

L'USO DELL'ACIDO CLODRONICO NEL DOLORE: VERIFICA D'EFFICACIA

Gregorio Deinite¹, Orazio Lucio Fabio Ragusa²

¹Direttore Centro di Riabilitazione Neuromotoria "Papa Giovanni XXIII", Pianezza (TO);

²Fisiatra, Venaria (TO)

Introduzione. Il dolore è un sintomo, ma perdurando e cronicizzandosi diventa malattia esso stesso e innesca la comparsa di un sistema a cascata di problematiche psico-organiche che possono sfociare nella depressione o in analoghi stati reattivi negativi.

Ma perché parlare di clodronato e dolore? La trama trabecolare rappresenta la forza dell'osso, ma anche la sua debolezza: se da una parte, infatti, essa garantisce la resistenza e l'elasticità del sistema, dall'altra un suo rimaneggiamento improprio può causare una modifica tale da comprometterne la stabilità e l'efficienza. Tale rimaneggiamento è macroscopico nelle fratture conclamate, dove è necessario ricompattare la matrice rigenerandola. Nel giovane sano tale processo è sostanzialmente ben tollerato. Ma anche traumi non apparentemente fratturativi danneggiano la trama, che deve rigenerarsi, e più si procede con l'età o meno si provvede con accortezza ad accompagnare il processo rigenerativo, tanto maggiori saranno le possibilità di un'alterazione della trama. Il punto estremo di tale percorso è rappresentato dall'anziano. In questo caso la matrice è già compromessa da un progressivo depauperamento delle sue componenti organiche e cristalline, con conseguente fragilità strutturale che, anche quando non si manifesta in fratture macroscopiche, di certo compromette l'embricato trabecolare.

La conseguenza è un dolore poco controllabile, spesso non correlabile a un reale quadro che può essere apprezzato con gli esami eseguiti giacché, se non vi è una macromodifica strutturale, raramente si individua la lesione.

Partendo da tali presupposti, appare ovvio che farmaci in grado di intervenire sulle componenti della

matrice trabecolare possano essere indicati per curare non già il sintomo dolore ma la degenerazione che lo determina, anche se non macroscopicamente apprezzabile, in primo luogo al rachide, dove le sollecitazioni nei vari assi spesso determinano tale comparsa, ma anche nelle regioni più periferiche, in particolare le caviglie e i piedi, anch'essi sottoposti tanto a sollecitazioni meccaniche legate alla loro funzione quanto a traumatismi esterni (dall'uso comune dei tacchi alle distorsioni).

Razionale. Clodronato si colloca tra le molecole che hanno mostrato efficacia di azione in tale ambito. Il suo metabolita attivo AppCCl₂p (adenosina-5'-[β,γ-diclorometilene] trifosfato) blocca l'attività degli osteoclasti inibendo il trasporto energetico dal mitocondrio alla cellula e al citoscheletro actinico e favorendo l'apoptosi. Per quanto attiene l'attività antiflogistica, AppCCl₂p si lega all'enzima I-κB e lo inibisce. Quindi l'azione è su due fronti: da una parte blocca l'erosione delle trabecole ossee, dall'altra inibisce la cascata flogistico-algica.

Sebbene le proprietà antidolorifiche dell'acido clodronico siano note da tempo, il suo utilizzo nel trattamento del dolore osseo non è scontato, forse a causa della bassa *compliance* del paziente alla tipologia del trattamento. La commercializzazione del nuovo dosaggio 200 mg i.m. permette una migliore aderenza alla terapia, con risultati, valutabili con le scale idonee, che lo candidano a trattamento d'elezione in tale patologia.

Metodi. Lo studio multicentrico ha previsto il reclutamento di 40 pazienti tra 70 e 80 anni, senza di-

stinzione di sesso, affetti da dolori rachidei e articolari diffusi, trattati con 200 mg di clodronato 5 volte alla settimana per 1 settimana, quindi 1 fiala ogni 7 giorni per 2 mesi, quindi 1 fiala ogni 15 giorni per i 2 mesi successivi. È stata eseguita la valutazione del dolore (mediante VAS) e della qualità di vita (QoL) al tempo 0 (T0), dopo la prima settimana (T1), dopo altre 4 settimane (T2) e al termine del trattamento (T3); una ulteriore verifica era eseguita un mese dopo (T4).

Sono stati esclusi pazienti con diagnosi conclamata di osteoporosi, in trattamento con corticosteroidi, con demenza, con patologie tiroidee e paratiroidee e nefropatici.

Risultati. Tra i pazienti trattati, 31 (Gruppo A) hanno presentato alla prima settimana un miglioramento repentino della sintomatologia algica, con VAS che passava da una media di 7,8 a 3,6. Gli altri 9 pazienti non presentavano miglioramenti degni di nota e sono stati incanalati in un percorso terapeutico parallelo (Gruppo B). Nelle 4 settimane successive la VAS si stabilizzava nel Gruppo A intorno a una media di 3,8 per 27 pazienti e intorno a una media di 4,4 per 4 soggetti. A T3 il valore si manteneva, stabilizzandosi mediamente intorno a 4,5 a T4.

Ai 9 pazienti del Gruppo B che al primo controllo (T1) non avevano presentato un miglioramento sostanziale, il protocollo di somministrazione di clodronato è stato prolungato di altri 3 giorni ed è stato associato il trattamento con un antinfiammatorio ad azione antidolorifica (etoricoxib 120 mg, 1 compressa al dì per 10 giorni).

Al termine dei 10 giorni di trattamento con etoricoxib 120 mg, si è eseguita una valutazione estemporanea e si è apprezzata una riduzione del dolore, con VAS che si attestava mediamente intorno a 3,9, come se la terapia combinata fosse in grado di potenziare l'azione antalgica di clodronato e favorire la riduzione del dolore. Le valutazioni successive si sono svolte come nel gruppo A. Alla successiva valutazione (T2) la VAS era intorno a 5,2, probabilmente perché prevaleva nuovamente la resistenza della cascata infiammatoria all'azione di clodronato. In re-

lazione a tali risultati questo gruppo di 9 pazienti non è stato ulteriormente valutato, non prevedendo modifiche migliorative sostanziali.

Alla riduzione del dolore si associava un ovvio miglioramento della motilità articolare e della QoL dei pazienti.

Tutti i pazienti hanno aderito al protocollo e non si sono verificati casi di sospensione né volontaria né per effetti collaterali. Di tutti i pazienti, circa il 20% ha fatto uso saltuario di paracetamolo, comunque con frequenza statisticamente non significativa.

Conclusioni. Il trattamento con clodronato è in grado di ridurre il dolore in pazienti con algia ossea diffusa, certamente nei limiti di una naturale variabilità di risposta ai trattamenti antalgici in rapporto alle caratteristiche dell'azione sulla cascata di attivazione della catena infiammatoria.

L'associazione con un antinfiammatorio ad azione antidolorifica ne amplifica l'efficacia.

Letture consigliate

- Bonabello A, Galmozzi MR, Canaparo R et al (2003) Long-term analgesic effect of clodronate in rodents. *Bone* 33:567-574
- Dalle Carbonare L, Zanatta M (2011) Il profilo del clodronato nel trattamento dell'osteoporosi. *GIOT* 37:288-294
- Ernst DS, Brasher P, Hagen N et al (1997) A randomized, controlled trial of intravenous clodronate in patients with metastatic bone disease and pain. *J Pain Symptom Manage* 13:319-326
- Monteforte P, Rovetta G (1999) Sindrome dolorosa regionale complessa migrante: mineralometria per la diagnosi, clodronato per la terapia. *Algos* 1:32-36
- Monteforte P, Molfetta L, Grillo G et al (2000) Disodium clodronate in painful nonresponsive periarthopathy of the hip. *Int J Tissue React* 22:111-115
- Rovetta G, Monteforte P (2003) Efficacy of disodium-clodronate in the management of joint pain in rheumatoid arthritis. Six months open study. *Minerva Med* 94:353-357
- Rovetta G, Monteforte P, Balestra V (2000) Intravenous clodronate for acute pain induced by osteoporotic vertebral fracture. *Drugs Exp Clin Res* 26:25-30
- Rovetta G, Maggiani G, Molfetta L, Monteforte P (2001) One-month follow-up of patients treated by intravenous clodronate for acute pain induced by osteoporotic vertebral fracture. *Drugs Exp Clin Res* 27:77-81
- Varenna M, Zucchi F, Ghiringhelli D et al (2000) Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 27:1477-1483

“LA CARENZA DI VITAMINA D NON È POI COSÌ RARA...!”

Gregorio Deinite¹, Orazio Lucio Fabio Ragusa²

¹Direttore Centro di Riabilitazione Neuromotoria “Papa Giovanni XXIII”, Pianezza (TO);

²Fisiatra, Venaria (TO)

Introduzione. La vitamina D è una sostanza che coadiuva molti processi indispensabili alla nostra vita. È da tempo conosciuta e studiata per il suo contributo nel difenderci dall'osteoporosi, giacché è inserita nel processo di assorbimento intestinale del calcio, ma oggi sembra che sia coinvolta nei meccanismi di difesa delle arterie e del cuore, di prevenzione dei tumori ecc.

Comportandosi come un ormone steroideo, esplica le proprie funzioni prevalentemente legandosi a uno specifico recettore intra-citoplasmatico (VDR), che è una proteina nucleare presente in circa 30 tipi cellulari differenti. In particolare, sappiamo che a livello dell'intestino aumenta l'assorbimento del calcio e del fosforo, regolando l'espressione genica di una proteina che lega il calcio. Nel muscolo, per esempio, stimola la produzione di proteine muscolari e attiva meccanismi di trasporto del calcio a livello del reticolo sarcoplasmatico, che sono essenziali per la contrazione muscolare. Nel rene aumenta il riassorbimento del fosforo e del calcio.

Più in generale, la vitamina D sembra comportare numerosi e vari benefici extrascheletrici.

Sono state identificate le soglie per una condizione di “carenza” [25(OH)D sierica <20 ng/ml] e di “insufficienza” [25(OH)D sierica 20-30 ng/ml] dello stato vitaminico D. Partendo da tali premesse si è cercato di valutare quanto sia diffusa tale carenza, ma soprattutto capire quanto sia misconosciuta questa evenienza.

Materiali e metodi. Il campione per il presente studio è stato selezionato tra tutte le donne che volontariamente si erano recate presso un ambula-

torio analisi in due giorni consecutivi per eseguire controlli di routine richiesti dal medico di medicina generale, a cui era stato aggiunto il dosaggio della vitamina D. Sono state escluse coloro che presentavano anomalie di qualsiasi tipo sugli esami richiesti, che avevano una storia di malattia in corso o erano in trattamento per osteoporosi; al termine di tale procedura, le pazienti sono state contattate in maniera consecutiva fino a raggiungere il numero di 100 donne di 55-65 anni, che sono state sottoposte a ultrasonometria con Lunar Achilles Insight® (GE Healthcare).

Sono stati considerati normali livelli sierici di 25(OH)D ≥ 30 ng/ml, come descritto dalla letteratura internazionale.

I parametri misurati, utilizzando un *database* relativo alla popolazione europea, sono stati:

- BUA (*broadband ultrasound attenuation*) (dB/MHz)
- SOS (*speed of sound*) (m/s)
- indice di *stiffness* (combinazione dei due termini significativi, BUA e SOS)
- *T-score* e *Z-score* (parametri statistici calcolati in base al valore di *stiffness*).

Lo strumento impiegato presenta un coefficiente di precisione (CV) <2,0% in pazienti osteoporotici.

Risultati. Alla valutazione si è osservato che 59 pazienti su 100 (Gruppo A) presentavano livelli sierici di 25(OH)D al di sotto della norma, contro 41 che avevano valori normali (Gruppo B); di queste ultime, soltanto 9 avevano valori superiori a 40 ng/ml e di queste solo 4 li avevano compresi tra 50 e 60 ng/ml.

Per quanto attiene i parametri ultrasonometrici, nel

gruppo A 15 pazienti presentavano valori definibili nella norma, 25 ai limiti inferiori della norma e 19 sotto la norma. Nel gruppo B, 17 mostravano una ultrasonometria nella norma, 14 ai limiti inferiori della norma e 10 al di sotto della norma (Tab. 1).

TABELLA 1. VALORI ULTRASONOMETRICI IN DONNE DI 55-65 ANNI CON LIVELLI SIERICI DI VITAMINA D DEFICITARI (GRUPPO A) E NORMALI (GRUPPO B)

	Gruppo A 25(OH)D <30 ng/ml	Gruppo B 25(OH)D >30 ng/ml
Numero di pazienti	59	41
Ultrasonometria normale	15	17
Ultrasonometria ai limiti della norma	25	14
Ultrasonometria sotto la norma	19	10

Eseguendo un'ulteriore analisi di confronto tra le donne del Gruppo B, si osserva che i valori ultrasonometrici più bassi sono correlati con i livelli sierici più bassi di vitamina D.

Per quanto riguarda l'età, uno stato di carenza vitaminica si incontra con maggiore frequenza nelle pazienti più anziane, ma senza differenze significative, mentre i valori ultrasonometrici si correlano maggiormente con l'età e con gli anni intercorsi dalla menopausa all'osservazione. Infine, le pazienti più anziane con livelli sierici più bassi di vitamina D hanno anche valori ultrasonometrici più bassi.

Discussione. Complessivamente si può ipotizzare che la carenza di vitamina D sia estremamente diffusa nella popolazione femminile e verosimilmente dipenda dallo stile di vita. Certamente la menopausa e l'età avanzata costituiscono fattori di rischio per la comparsa di osteoporosi, ma il deficit

di vitamina D non appare correlato alla menopausa stessa.

Conclusioni. La supplementazione di vitamina D è da considerare auspicabile per tutti gli individui di età superiore a 55 anni.

Nel presente studio non si sono considerati soggetti di sesso maschile, ma i dati ottenuti nelle donne portano a ritenere che anche nell'uomo possano essere evidenziati livelli frequentemente deficitari di vitamina D.

Letture consigliate

- Adami S, Bertoldo F, Braga V et al (2009) 25-hydroxy vitamin D levels in healthy premenopausal women: association with bone turnover markers and bone mineral density. *Bone* 45:423-426
- Bischoff-Ferrari HA (2012) Which vitamin D oral supplement is best for postmenopausal women? *Curr Osteoporos Rep* 10:251-257
- Gallagher JC, Sai A, Templin T 2nd, Smith L (2012) Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 156:425-437
- Holick MF (2007) Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266-281
- Kluczynski MA, Wactawski-Wende J, Platek ME et al (2012) Changes in vitamin D supplement use and baseline plasma 25-hydroxyvitamin D concentration predict 5-y change in concentration in postmenopausal women. *J Nutr* 142:1705-1712
- Rizzoli R, Boonen S, Brandl ML et al (2013) Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin* 29:305-313
- Rosen CJ (2011) Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 364:248-254
- Rossini M, Perbellini S, Lazzarin M et al (1990) Incidenza di ipovitaminosi D nel Nord Italia. *It J Min Elect Metab* 4:13-17
- Rossini M, Viapiana O, Gatti D et al (2005) La correzione dell'ipovitaminosi D nel lungo termine: confronto tra diverse modalità di somministrazione di vitamina D nella pratica clinica. *Minerva Med* 96[Suppl. 1]:1-7
- Shapses SA, Sukumar D, Schneider SH et al (2013) Vitamin D supplementation and calcium absorption during caloric restriction: a randomized double-blind trial. *Am J Clin Nutr* 97:637-645

CORREZIONE PARZIALE DELLA CARENZA DI VITAMINA D A NAPOLI

Raffaele Giannattasio¹, Massimo Scarano¹, Vincenzo Nuzzo², Lorenzo Nocerino¹,
Ferdinando Somma¹

¹UOC Medicina Nucleare e CMM, PSI E. d'Aosta, ASL NA 1 Centro, Napoli;

²UOC Medicina Interna, PO San Gennaro, ASL NA 1 Centro, Napoli

Introduzione. Una dieta carente in calcio (Ca) e vitamina D è notoriamente un fattore di rischio per osteoporosi.

L'assorbimento del Ca assunto nella dieta si realizza nel duodeno e nel digiuno mediante trasporto attivo e nell'ileo e nel colon mediante diffusione passiva. Il trasporto attivo è regolato dalla calbindina, la cui sintesi dipende dalla 1,25-diidrossivitamina D [1,25(OH)₂D], metabolita attivo della vitamina D; la produzione di 1,25(OH)₂D è controllata a sua volta dalla 1-alfa-idrossilasi renale che, attivata dall'ormone paratiroideo (PTH), trasforma la 25-idrossivitamina D [25(OH)D] in 1,25(OH)₂D. La diffusione passiva è invece proporzionale al Ca solubile presente nel lume intestinale. La vitamina D, la cui carenza provoca rachitismo e osteomalacia, aumenta l'assorbimento intestinale di Ca favorendo la mineralizzazione del tessuto osseo.

La terapia dell'osteoporosi deve quindi innanzitutto assicurare adeguate quantità di Ca e vitamina D e correggerle se il loro introito è insufficiente. La carenza di Ca e vitamina D induce nei giovani un picco di massa ossea inferiore al normale che predispone all'osteoporosi e all'osteopenia. Negli anziani un apporto di Ca insufficiente è ancora più grave poiché il trasporto attivo è ridotto per la carenza di vitamina D e per una minore sensibilità alla 1,25(OH)₂D. In letteratura vi è accordo unanime nel ritenere che il Ca nella dieta debba essere almeno 1000-1500 mg/die [1], ma il solo aumento di Ca nella dieta non riduce significativamente il rischio di frattura, mentre l'associazione con vitamina D 800-1200 UI/die, in modo da ottenere livelli sierici di 25(OH)D maggiori di 30 ng/ml, determi-

na una notevole riduzione di tale rischio [2]. I livelli sierici di 25(OH)D compresi fra 10 e 30 ng/ml, considerati normali fino a pochi anni fa, non assicurano una sufficiente biodisponibilità del Ca e ciò spiega perché numerosi studi condotti nel passato non hanno evidenziato una reale riduzione del rischio di frattura in pazienti sottoposti a dieta supplementata in Ca e vitamina D, sia da sola sia in associazione con altri farmaci [3]. L'impiego della vitamina D nella terapia dell'osteoporosi è utile anche per la sua azione sul tono muscolare, che comporta la riduzione sia del rischio di cadute sia degli effetti a esse conseguenti (resistenza alla caduta) [4].

Materiali e metodi

Sulla base di queste osservazioni abbiamo iniziato una valutazione dei dati del nostro Ambulatorio per l'osteoporosi (AOS), a cui afferiscono da oltre un decennio soggetti di Napoli e dintorni. I pazienti effettuano presso la nostra struttura la MOC DEXA e il dosaggio dei parametri fondamentali del metabolismo dell'osso. Pertanto all'AOS afferiscono pazienti sia trattati sia non trattati, nonché soggetti sani. Attualmente stiamo esaminando i dati del 2011 relativi ai livelli sierici di 25(OH)D (v.n. 30-60 ng/ml) (confrontati con quelli del 2006) e di 1,25(OH)₂D (v.n. 20-66 pg/ml) per valutare l'efficacia della supplementazione con vitamina D per correggere e prevenire la sua carenza.

Risultati

L'analisi preliminare ha mostrato che la media dei valori di 25(OH)D è stata nel 2006 di 19,2 ± 10,6 (DS) ng/ml (1579 campioni) e nel 2011 di 30,2 ±

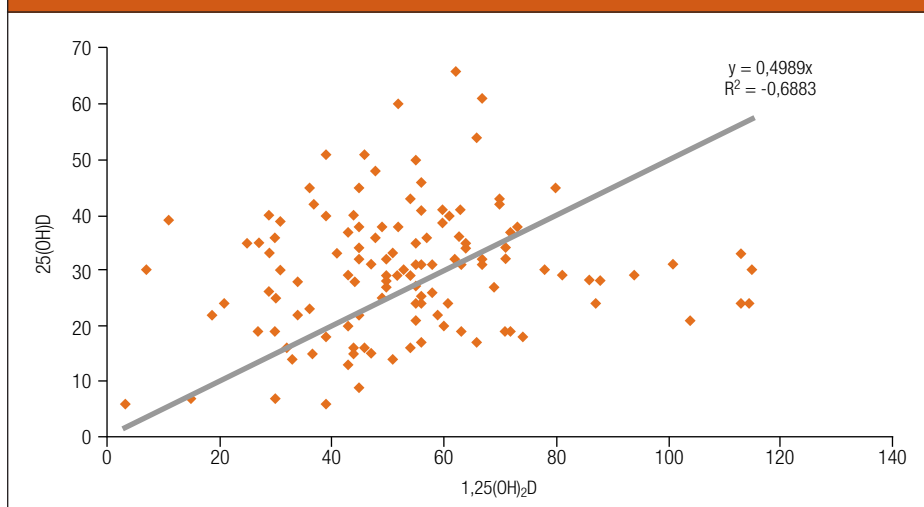
TABELLA 1. CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE VALUTATA NEL 2011 E LIVELLI SIERICI DI 25(OH)D E DI 1,25(OH)₂D

	Numero di pazienti (uomini/donne)	Anni (range)	Livelli sierici (media ± DS)
25(OH)D (ng/ml)	1710 (272/1438)	15-87	30,2 ± 13,2
1,25(OH) ₂ D (pg/ml)	137 (31/106)	16-86	53,6 ± 21,7

TABELLA 2. LIVELLI SIERICI DI 25(OH)D E DI 1,25(OH)₂D: CONFRONTO TRA 2006 E 2011

	2006 (media ± DS)	2011 (media ± DS)	Differenza (%)
25(OH)D (ng/ml)	19,2 ± 10,6	30,2 ± 13,2	+11,0 (57,3%)
1,25(OH) ₂ D (pg/ml)	40,4 ± 19,9	53,6 ± 21,7	+13,2 (32,7%)

FIGURA 1. LIVELLI SIERICI DI 25(OH)D E DI 1,25(OH)₂D VALUTATI NELLO STESSO GIORNO IN 127 SOGGETTI (30 UOMINI E 97 DONNE, ETÀ 16-86 ANNI, ETÀ MEDIA 62,7 ± 11,4) (DATI RIFERITI AL 2011)



13,2 ng/ml (1710 campioni, 272 uomini e 1438 donne, età 15-87 anni). La media dei valori di 1,25(OH)₂D è stata nel 2006 di 40,4 ± 19,9 pg/ml e nel 2011 di 53,6 ± 21,7 pg/ml (137 campioni, 31 uomini e 106 donne, età 16-86 anni), collocandosi ai livelli superiori della norma seppure con una DS elevata (Tabb. 1, 2). Inoltre nel 2011, in 127 soggetti (30 uomini e 97 donne, età 16-86 anni, età media 62,7 ± 11,4), sono stati valutati nello stesso giorno i livelli sierici sia di 25(OH)D sia di 1,25(OH)₂D (Fig. 1); in questo gruppo la media dei valori è stata rispettivamente di 29,9 ± 11,3 ng/ml e 53,0 ± 20,9 pg/ml, con un coefficiente di correlazione di +0,140, che è probabilmente legato all'eterogeneità dei casi esaminati; l'ulteriore analisi dei valori di 25(OH)D e 1,25(OH)₂D dei singoli soggetti consentirà pro-

abilmente di distinguere sottoclassi di pazienti con alterazioni metaboliche specifiche, in parte legate anche all'età.

Conclusioni

Queste osservazioni preliminari mostrano che a Napoli esisteva fino a pochi anni or sono una grave carenza di 25(OH)D (peraltro già documentata) e che un'adeguata terapia ha corretto notevolmente tale deficit, almeno nei pazienti del nostro AOS che, con 1710 soggetti, costituiscono un campione ab-

bastanza rappresentativo della nostra città. Infine i dati del 2011 confermano che livelli di 25(OH)D pari a 30 ng/ml assicurano nella popolazione in generale un'adeguata produzione di 1,25(OH)₂D, l'ormone attivo.

Bibliografia

1. Nordin BE (2009) The effect of calcium supplementation on bone loss in 32 controlled trials in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 20:2135-2143
2. Greene DA, Naughton GA (2001) Calcium and vitamin-D supplementation on bone structural properties in peripubertal female identical twins: a randomised controlled trial. *Osteoporos Int* 22:489-498
3. Lips P, Bouillon R, van Schoor NM et al (2010) Reducing fracture risk with calcium and vitamin D. *Clin Endocrinol (Oxf)* 73:277-285
4. Kalyani RR, Stein B, Valiylil R et al (2010) Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 58:1299-1310

