

Prevenzione e trattamento della Osteoporosi Postmenopausale: terapie attuali ed opzioni future

Stefano Lello, Francesca Guardianelli

UNITÀ DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA, FISIOPATOLOGIA DELLA MENOPAUSA ED OSTEOPOROSI,
ISTITUTO DERMOPATICO DELL'IMMACOLATA-IRCCS, ROMA

INTRODUZIONE

“**L**’Osteoporosi è definita come un disordine scheletrico caratterizzato da una compromissione della resistenza dell’osso che predispone una persona ad un incremento del rischio di fratture. La resistenza dell’osso riflette l’integrazione tra densità dell’osso e qualità dell’osso”¹. La nuova definizione della osteoporosi, rispetto alla precedente del 1990 (“L’osteoporosi è una malattia scheletrica sistemica caratterizzata da una bassa massa ossea e deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo che porta ad una aumentata fragilità ossea e ad un conseguente aumento del rischio di frattura”², pone l’attenzione sull’aspetto della resistenza dell’osso, intesa come capacità di resistere ai traumi ed ai carichi biomeccanici che lo scheletro deve essere in grado di sopportare. L’aspetto nuovo, introdotto con la definizione del 2001, è rappresentato dal parametro della qualità dell’osso. La qualità dell’osso è definita come la somma di diverse componenti (turnover, architettura, accumulo di microfratture, mineralizzazione, qualità della matrice)³ (Fig. 1).

Di fatto, ogni terapia tende ad esercitare una qualche modulazione dei processi che sottendono al metabolismo ed alla costruzione e mantenimento della struttura e densità del tessuto osseo.

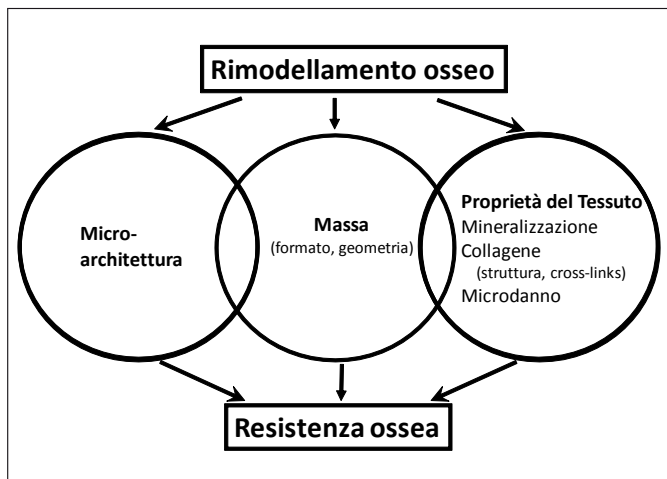


Fig. 1 Determinanti della resistenza ossea

OSTEOPOROSI E RISCHIO DI FRATTURA

Come dimostrato dal lavoro di Lindsay pubblicato su JAMA nel 2001⁴, il rischio di frattura aumenta con il numero delle pregresse fratture da osteoporosi. Infatti, la presenza di una precedente frattura è un importante fattore di rischio per successive fratture. Ad esempio, una pregressa frattura vertebrale a partire dall’età di 50 anni appare in grado di aumentare il rischio di frattura di femore di 2 volte. D’altra parte, un frattura vertebrale precedente aumenta il rischio di successiva frattura vertebrale di 7.4-12.6 volte. Il concetto è che la presenza di una pregressa frattura vertebrale aumenta in modo importante il rischio di successive fratture. Quindi, il fine della gestione clinica delle fratture da osteoporosi sarebbe quello di prevenire la prima frattura^{4,5}.

I fattori più importanti che determinano il rischio di sviluppare una osteoporosi sono il picco di massa ossea (il massimo valore di densità minerale ossea che viene raggiunto nella vita di un individuo) e la quantità di osso che viene perduto in seguito. Dopo il raggiungimento del picco di massa ossea (intorno all’età di 25-30 anni), si ha un declino della massa ossea piuttosto lento (circa 0.5 % all’anno). Al momento della menopausa, la velocità della perdita di massa ossea aumenta in modo importante. Nelle donne, la densità ossea inizia a ridursi in modo importante al momento della riduzione menopausale della attività delle ovaie. La perdita è dovuta ad un doppio processo: la riduzione dei livelli di estrogeni e l’effetto dell’invecchiamento. Nei primi anni, la perdita di osso è massima e può essere circa del 5% all’anno per l’osso trabecolare della colonna2. La perdita di osso corticale negli anni perimenopausali è più lento rispetto all’osso trabecolare. Dopo qualche anno, il tasso di perdita ossea declina a meno dell’1% annualmente^{6,7}.

Lo Studio N.O.R.A. (National Osteoporosis Risk Assessment)⁸ ha valutato la relazione continua tra bassa densità minerale ossea (Bone Mineral Density, BMD) ed il tasso di frattura, espresso come numero di donne con frattura per 1000 soggetti-anni di osservazione, osservando anche il numero assoluto delle donne che hanno una frattura incidente entro un dato intervallo di T-score. Questo valore è una funzione del tasso di frattura moltiplicato per la distribuzione della popolazione entro quell’intervallo di T-score. Si è evidenziato come i tassi di frattura siano massimi in donne con i valori minimi di T-score, e questo era quanto ci si sarebbe potuto attendere.

Comunque, l'82 % delle donne con fratture avevano valori di T-score sopra -2.5, ed il 67 % delle donne avevano un T-score sopra -2.0, mentre il 52 % dei soggetti che presentavano una frattura incidente da osteoporosi entro 1 anno di osservazione avevano uno score del BMD tra -1.0 e -2.5. Ciò significa che non è necessario avere una riduzione di tessuto osseo che rientri nella definizione di osteoporosi (riduzione del T-score oltre -2.5) per essere a rischio di frattura, ma il processo degenerativo che porta ad una diminuzione critica della resistenza dell'osso inizia prima, quando il T-score si pone nell'intervallo di valori identificato generalmente come osteopenia. Evidentemente, il concetto di qualità dell'osso, associato a quello classico di densità, può essere utile per comprendere questo fenomeno.

Le conseguenze drammatiche delle fratture a osteoporosi sono note, come la disabilità permanente ed il rischio di decesso. Infatti, le fratture di femore e di vertebra sono gravate da un importante aumento del rischio di morte per le sequele che possono comportare (es., alterazioni della dinamica toracica con conseguenze di tipo cardio-polmonare, polmonite ipostatica, etc.)⁹.

A proposito del trattamento, è opportuno innanzitutto ricordare il ruolo del calcio e della vitamina D, i quali appaiono essere, come riportato in diverse linee guida, fondamentali come supplemento, specie per ciò che riguarda la vitamina D, alle varie terapie farmacologiche specifiche per l'osteoporosi, pena una riduzione degli effetti terapeutici desiderati (10). Inoltre, è bene tenere presente che esistono degli approcci non farmacologici che possono essere adottati da tutti i soggetti, indipendentemente dal loro rischio di frattura specifico (Tabella 1).

Approcci non farmacologici alla prevenzione/gestione della osteoporosi postmenopausale

1. Assunzione adeguata di calcio e proteine con la dieta
2. Attività fisica regolare
3. Riduzione dell'assunzione di alcool
4. Evitare fumo
5. Riduzione del rischio di caduta
6. Raccomandare i protettori femorali nei soggetti che presentano aumentato rischio di caduta

Tabella 1

Vari sono i trattamenti attualmente disponibili per la prevenzione ed il trattamento di osteopenia ed osteoporosi (Tabella 2). Passeremo ora in rassegna alcuni di questi trattamenti, mentre, nella parte finale di questa review, verranno presentate alcune molecole che dovrebbero essere disponibili in un prossimo futuro.

Farmaci attualmente utilizzati per prevenzione/trattamento dell'osteoporosi

- | | |
|---|-----------------------------|
| - Terapia Ormonale Sostitutiva (ERT-HRT) | - Ormone Paratiroideo (PTH) |
| - Tibolone | - Teriparatide (PTH 1-34) |
| - SERMs/Raloxifene | - Stronzio ranelato |
| - Bisfosfonati (Alendronato, Risedronato, Ibandronato, Zoledronato) | |

Tabella 2

TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA (TOS)

La TOS, attualmente, non rappresenta un trattamento di prima scelta per il trattamento della osteoporosi, ma, senza dubbio, è una terapia che, seppur somministrata per altri motivi (es., vampate o sudorazioni) è in grado di proteggere il tessuto osseo, non solo in termini di BMD (11), ma anche di riduzione significativa del rischio di frattura vertebrale (HR = 0.66; I.C. 95 %: 0.44-0.98) e femorale (HR = 0.66; I.C. 95 %: 0.45-0.98) (12). Un dato interessante, portato alla attenzione negli ultimi anni, è come le basse dosi di estrogeni siano in grado di avere effetti comparabili con le dosi standard della TOS sulla BMD nei vari siti scheletrici sia per via orale sia per via transdermica^{13,14}. Ciò tende a migliorare il rapporto beneficio/rischio globale degli effetti del trattamento con estrogeni a livello scheletrico (15). Per ciò che riguarda la azione globale degli estrogeni sulle cellule ossee, esistono vari meccanismi che spiegano i benefici effetti di questi ormoni sullo scheletro: a) l'estrogeno si lega ai recettori estrogenici presenti su osteoblasti ed osteoclasti (entrambi presentano ERα e ERβ). b) l'estrogeno stimola gli osteoblasti a produrre fattori che indirettamente controllano la formazione e la funzione degli osteoclasti (TGF-β, IL-1, sistema RANK-RANKL-Osteoprotegerina).

TIBOLONE

Il tibolone, un composto sintetico con attività di tipo estrogenico, progestinico ed androgenico, agisce sull'osso attraverso un meccanismo di tipo estrogenico, come testimoniato dal fatto che soltanto un antiestrogeno è in grado di ridurre la sua azione, cosa che non si verifica con un antiandrogeno o un antiprogestinico¹⁶. Il tibolone è attivo sul tessuto osseo, mantenendo i valori di BMD alla dose standard di 2.5 mg al giorno, ma anche alla dose di 1.25 mg al giorno, sia a livello vertebrale sia a livello femorale¹⁷. In termini di guadagno di BMD, il tibolone, alla dose di 1,25 mg/die, si è dimostrato globalmente più potente del raloxifene alla dose di 60 mg/die a livello vertebrale e femorale¹⁸. Ma, in maniera più importante, lo studio LIFT (Long Term Intervention on Fractures with Tibolone)¹⁹ ha dimostrato che il tibolone, alla dose di 1.25 mg/die è in grado di ridurre il rischio di nuove fratture vertebrali (RH = 0.55; I.C. 95 %: 0.41-0.74) e di fratture non vertebrali (RH = 0.74; I.C. 95 %: 0.58-0.93). Peraltro, l'entità della riduzione del rischio di frattura vertebrale dimostrata nella studio LIFT è simile a quella riscontrata in studi con estrogeni, bisfosfonati e raloxifene.

MODULATORI SELETTIVI DEL RECETTORE ESTROGENICO (SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATORS, SERMS)

Raloxifene

I SERMs, ed in particolare il Raloxifene (RLX), non hanno una struttura steroidea, ma interagiscono con il recettore estrogenico in maniera differente a base al tessuto considerato, cosicché risultano in grado di esercitare effetti di tipo estrogeno-agonista su alcuni tessuti (come il tessuto osseo) o effetti di tipo estrogeno-antagonista su altri studi (come il tessuto mammario). Il RLX ha dimostrato di aumentare il BMD a livello vertebrale e femorale^{20,21} e di ridurre significativamente il rischio di frattura vertebrale sia nel gruppo con fratture preva-

lenti (RR=0.70; IC 95 %: 0.56-0.86) sia nel gruppo senza fratture prevalenti (RR=0.45; IC 95 %: 0.29-0.71)²¹. RLX, però, non ha mostrato differenze significative rispetto al placebo sul rischio di fratture femorali. Un dato interessante, riguardo il ruolo nella prevenzione della osteopenia/osteoporosi svolto dal RLX, è quello che il trattamento con RLX riduce significativamente il passaggio dalla condizione di osso normale alla condizione di osteopenia, sia a livello vertebrale (RR= 0.23; IC 95%: 0.00-0.81) sia a livello femorale, seppur soltanto come trend (RR= 0.43; IC 95%: 0.11-1.06)²²; anche il passaggio da osteopenia ad osteoporosi appare essere prevenuto in modo importante con il trattamento con RLX (RR=0.13; IC 95%: 0.00-0.37 per la colonna lombare; nessuna paziente ha sviluppato osteoporosi a livello femorale)²².

Bisfosfonati

I bisfosfonati sono un gruppo di composti che, legandosi selettivamente sulle zone di tessuto osseo sottoposte a rimodellamento, esercitano una azione di tipo antiassorbitivo (tramite riduzione della attività osteoclastica) sul tessuto osseo, attraverso la riduzione del turnover osseo e l'aumento della BMD. A ciò consegue un miglioramento della architettura e della mineralizzazione dell'osso, con aumento della resistenza dell'osso e riduzione del rischio di frattura²³⁻²⁸. I bisfosfonati che, attualmente, hanno a sostegno della loro efficacia antifratturativa su vertebra e su fratture non vertebrali (come femore o polso) sono alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato, con differenze tra le varie molecole per ciò che concerne la entità della riduzione a livello vertebrale o femorale e la rapidità di azione nel ridurre il rischio di frattura. In particolare, Alendronato (ALN) e Risedronato (RIS), i bisfosfonati più studiati allo stato attuale con lunghi periodi di osservazione, sono in grado di aumentare la BMD in modo significativo dopo un periodo di osservazione di 3 anni (aumento del 10 % per l'ALN e del 6% per il RIS) e di ridurre significativamente il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali (comprese le fratture di femore)²⁹⁻³². In modo interessante, ALN ha determinato una buona qualità dell'osso rispetto al placebo in uno studio di osservazione dopo 2 o 3 anni di trattamento con ALN, effettuato su biopsie ossee esaminate con micro-CT e con istomorfometria; il trattamento con ALN era associato, rispetto al placebo, con 20 % di aumento del volume osseo, 11 % in più nel numero di trabecole, 11 % in più dello spessore trabecolare e riduzione dello spazio inter-trabecolare in misura del 15%³³. Tali dati sono stati recentemente confermati in uno studio che ha mostrato come, anche dopo un periodo di trattamento di 10 anni con ALN, non vi sia ipermineralizzazione dell'osso, con un effetto terapeutico sostenuto nel tempo^{34,35}. Anche per ciò che riguarda il RIS, è stato dimostrato che questa molecola promuove una normale qualità dell'osso³⁶.

Stronzio Ranelato

Lo stronzio ranelato (SR) è un composto che appare esercitare un duplice meccanismo di azione, stimolando gli osteoblasti (e quindi la neoformazione ossea) ed inibendo gli osteoclasti (e quindi il riassorbimento osseo)³⁷. Lo SR è in grado di aumentare la BMD a livello lombare e femorale, e di ridurre significativamente il rischio di fratture vertebrali e non vertebrali. Lo SR ha dimostrato di ridurre anche il rischio di fratture

di femore, in un sottogruppo ad alto rischio^{38,39}. Va ricordato come gli incrementi nei risultati densitometrici siano dovuti per circa il 50 % al maggior peso molecolare dello stronzio¹⁰.

Ormone paratiroideo (PTH) e Teriparatide (PTH 1-34)

Il paratormone, somministrato in maniera continua, esplica una azione di tipo catabolico sul tessuto osseo, mentre una somministrazione quotidiana risulta in un effetto di tipo anabolico, stimolando la differenziazione e l'attività degli osteoblasti. La frazione 1-34 del PTH è in grado di aumentare significativamente la BMD in diversi siti scheletrici e di ridurre il rischio di nuove fratture vertebrali per un periodo di osservazione di 18 mesi⁴⁰. La somministrazione, con prescrizione a carico del Sistema Sanitario Nazionale, di teriparatide o di ormone paratiroideo è riservato, secondo la Nota 79, ai "soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata-severa o in una frattura di femore in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della nota 79 (alendronato, alendronato+vit.d3, risedronato, raloxifene, ibandronato, ranelato di stronzio) da almeno un anno per una pregressa frattura vertebrale moderata-severa o una frattura di femore" (G.U. della Repubblica Italiana - Serie generale - n.180 del 5-8-2009); la nota 79 per la prescrizione di teriparatide ed ormone paratiroideo si applica anche a soggetti non precedentemente trattati con gli altri farmaci della nota 79, che presentino cumulativamente 3 o più pregresse fratture vertebrali severe o di femore o 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale. La nota si applica con piano terapeutico per ormone paratiroideo e teriparatide ed il trattamento può avere una durata complessiva di 18 mesi.

OPZIONI FUTURE

Bazedoxifene (BZA)

Il bazedoxifene è un modulatore selettivo del recettore estrogenico (SERM), sviluppato dal RLX con sostituzione del core benztiofenico con anello indolico, che si lega a ER alfa ed ER beta con alta affinità. Si comporta come antagonista a livello dell'utero (diminuzione della stimolazione endometriale estrogeno-dipendente) e della mammella (inibizione della proliferazione cellulare)⁴¹. BZA ha dimostrato, in uno studio della durata di 2 anni controllato versus placebo e trattamento attivo (RLX), di essere in grado di prevenire la perdita ossea e ridurre il turnover osseo in una popolazione di donne in postmenopausa con BMD normale o basso (T-score a livello vertebrale o femorale tra -1 e -2.5, quindi una popolazione di pazienti osteopeniche), in maniera sovrapponibile al RLX e significativamente differente rispetto al placebo⁴². In un altro studio⁴³ BZA ha ridotto l'incidenza di nuove fratture vertebrali in una popolazione di donne in postmenopausa con diagnosi di osteoporosi; le pazienti ricevettero una terapia quotidiana con BZA 20 mg, BZA 40 mg, RLX 60 mg, o placebo. L'incidenza di nuove fratture vertebrali a 3 anni di trattamento fu significativamente ridotta con BZA 20 mg (HR= 0.58; IC 95%: 0.38-0.89; Riduzione dei Rischio Relativo RRR= 42 %), BZA 40 mg (HR= 0.63; IC 95%: 0.42-0.96; RRR= 37%), RLX 60 mg (HR= 0.58; IC 95%: 0.38-0.89; RRR= 42%). L'effetto del trattamento era simile nelle donne con e senza fratture vertebrali prevalenti. Nella popolazione globale di studio (n=7492), la incidenza di fratture non vertebrali non era significativa-

mente differente con BZA 20 mg, BZA 40 mg, RLX 60 mg o placebo. Una analisi post-hoc in un gruppo di soggetti ad alto rischio (T-score collo femorale di -3.0 o minore, 1 o più fratture vertebrali o gravi, o fratture vertebrali multiple; n = 1772), ha mostrato come BZA a 20 mg ha ridotto significativamente il rischio di fratture non vertebrali rispetto al RLX 60 mg (p = 0.05) ed al placebo (p=0.02). Al BZA sono stati aggiunti gli estrogeni coniugati equini (ECE) in una associazione denominata TSEC (Tissue-Selective Estrogen Complex). Tale TSEC ha dimostrato, nell'animale da esperimento come BZA eserciti una protezione nei confronti dello stimolo sul tessuto uterino esercitato degli ECE e come sul tessuto osseo venga esercitato uno stimolo che porta ad aumento del BMD con una normale qualità dell'osso⁴⁴. In uno studio su pazienti in postmenopausa⁴⁵, effettuato per valutare l'efficacia del TSEC per la prevenzione della osteoporosi postmenopausale, la associazione BZA/ECE è stata somministrata con diversi dosaggi di BZA (10, 20 o 40 mg) ognuno con ECE (0.625 o 0.45 mg); sono stati somministrati anche RLX (60 mg) e placebo. La BMD è aumentata significativamente con tutte le dosi di BZA/ECE in confronto al placebo a livello lombare e del femore totale, e per la maggior parte delle dosi di BZA/ECE in confronto al RLX a livello lombare. Per ciò che riguarda i markers del metabolismo osseo, l'osteocalcina e l'N-telopeptide sono diminuiti con tutte le dosi di BZA/ECE in confronto al placebo e con la maggior parte delle dosi di BZA/ECE in confronto con il RLX. La conclusione dello studio è che il TSEC è in grado di ridurre il turnover osseo e la perdita ossea in donne in postmenopausa a rischio di osteoporosi.

Denosumab

Il ligando dell'attivatore del recettore del fattore nucleare k-B (RANKL), è una proteina espressa dalle cellule stromali osteoblastiche, e risulta essere il primo mediatore della differenziazione, attivazione e sopravvivenza degli osteoclasti. Il RANKL è responsabile del riassorbimento osseo mediato dagli OC in varie condizioni. L'osteoprotegerina è un recettore solubile che lega il RANKL (inibendone la azione biologica) ed è un regolatore endogeno della via RANK-RANKL. Il Denosumab è un anticorpo monoclonale completamente umano (IgG2) che lega il RANKL con alta affinità e specificità e blocca l'interazione tra RANKL e RANK, mimando gli effetti endogeni della osteoprotegerina, infatti previene la interazione

del RANKL con il RANK, il suo recettore, sugli osteoclasti e sui sui precursori, bloccando la formazione, la funzione, e la sopravvivenza degli osteoclasti. Il denosumab ha mostrato di aumentare la BMD a livello lombare, femorale e total body, con una diminuzione dei markers del metabolismo osseo in uno studio della durata di 24 mesi⁴⁶; a tale aumento del BMD si associava una riduzione dei markers di riassorbimento osseo in confronto con gli effetti del placebo. In maniera più interessante, il trattamento con Denosumab 60 mg sottocute ogni 6 mesi per 3 anni ha mostrato di ridurre il rischio di frattura nella osteoporosi postmenopausale, con una significativa riduzione del rischio relativo di frattura vertebrale (RR= 0.32; IC 95 %: 0.26-0.41), di frattura femorale (RR= 0.60; IC 95 %: 0.37-0.97) e di frattura non vertebrale (RR= 0.80; IC 95 %: 0.76-0.95)⁴⁷.

Odanacatib

Odanacatib (ODN) è un inibitore specifico della catepsina K, una proteasi responsabile della degradazione del collagene di tipo I a livello delle cellule osteoclasti che; in altre parole, la catepsina K agisce nello spazio tra l'osteoclasta e l'osso⁴⁸. L'inibitore ODN della catepsina K blocca l'azione di questo enzima che riassorbe il tessuto osseo, senza distruggere l'osteoclasta. In uno studio della durata di 2 anni⁴⁹ in donne in postmenopausa con bassa massa ossea, un trattamento settimanale con ODN alle dosi di 3, 10, 25, o 50 mg ha prodotto un aumento del BMD a livello lombare e femorale dose-dipendente. Inoltre⁵⁰, il trattamento con ODN settimanale (dosi ≥ 25 mg) per 3 settimane o quotidiano (dosi ≥ 2.5 mg) per 21 giorni ha comportato una importante riduzione dei markers di riassorbimento osseo (CTx e NTx).

CONCLUSIONI

Il panorama dei trattamenti per la prevenzione e la terapia della osteopenia e della osteoporosi offre una serie di molecole che consentono una gestione della salute dell'osso in base alla età, al quadro ormonale, ai fattori di rischio ed allo stato scheletrico della singola paziente (Fig. 2). Le nuove molecole, che saranno a disposizione in un prossimo futuro, appaiono caratterizzate da una selettività di azione maggiore, e sfruttano meccanismi e sistemi sempre più vicini alla fisiologia dell'osso, per proteggere lo scheletro dalla minaccia della osteopenia/osteoporosi.

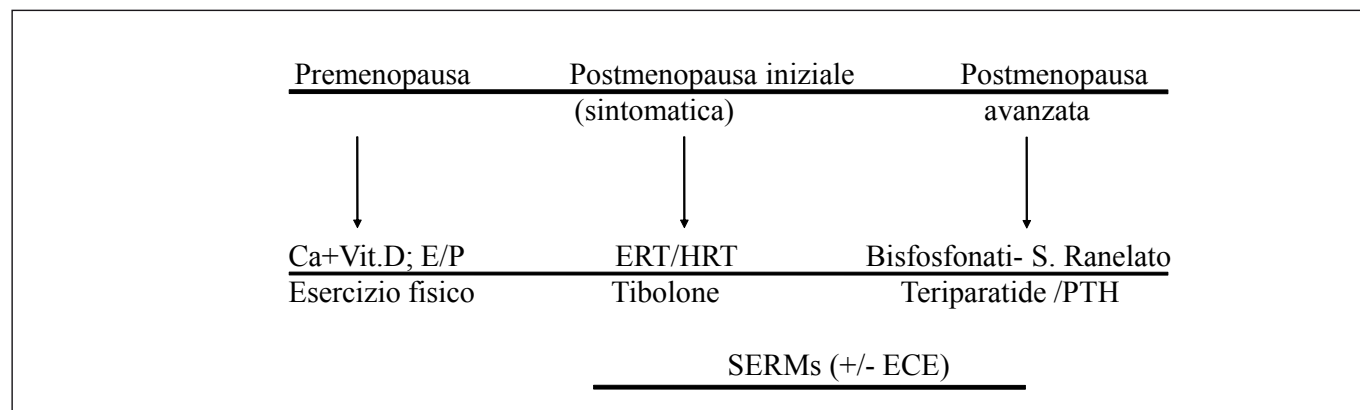


Figura 2 - Osteopenia/osteoporosi: Timing di prevenzione e trattamento

{BIBLIOGRAFIA}

1. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, *JAMA* 2001; 285:785-795.
2. World Health Organization (WHO), 1994.
3. Seeman E. Bone Quality. *Adv Osteoporos Fract Manag* 2002, 2(1): 2-8.
4. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285:320-23.
5. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991;114:919-923.
6. Birdwood GB. *Understanding Osteoporosis and Its Treatment*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1996;
7. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium. *Ann Int Med* 1987;106:40-5.
8. Siris ES, Chen YT, Abbott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, Berger ML. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures. *Arch Intern Med* 2004; 164:1108-1112.
9. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int*. 2000;11:556-561.
10. Adami S, Bertoldo F, Brandi ML, Cepollaro C, Filipponi P, Fiore E, Frediani B, Giannini S, Gonnelli S, Isaia GC, Luisetto G, Mannarino E, Marcocci C, Masi L, Mereu C, Migliaccio S, Minisola S, Nuti R, Rini G, Rossini M, Varenna M, Ventura L, Bianchi G. Linee guida per la diagnosi, prevenzione e terapia dell'osteoporosi. *Reumatismo* 2009; 61(4): 260-284.
11. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, Robinson V, Henry D, O'Connell D, Cranney A; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocrine Rev*. 2002;23:529-539.
12. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288: 321- 333, 2002.
13. Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of Lower Doses of Conjugated Equine Estrogens With and Without Medroxyprogesterone Acetate on Bone in Early Postmenopausal Women. *JAMA* 2002; 287:2668-2676.
14. Weiss SR, Ellman H, Dolker M. A randomized controlled trial of four doses of transdermal estradiol for preventing postmenopausal bone loss. *Transdermal Estradiol Investigator Group*. *Obstet Gynecol* 1999; 94:330-336.
15. van de Weijer PHM, Mattsson LA, Ylikorkala O. Benefits and risks of long-term low-dose oral continuous combined hormone therapy. *Maturitas* 2007; 56 231-248.
16. Ederveen AGH, Kloosterboer HJ. Data presented at the First Amsterdam Menopause Symposium, Amsterdam, The Netherlands, 1998.
17. Gallagher JC, Baylink DJ, Freeman R, McClung M. Prevention of bone loss with tibolone in postmenopausal women: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding studies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 4717-4726.
18. Delmas PD, Davis SR, Hensen J, Adami S, van Os S, Nijland EA. Effects of tibolone and raloxifene on bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2008; 19(8):1153-60.
19. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol-Arts M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C, Bilezikian J, Kerzberg EM, Johnson S, Zanchetta J, Grobbee DE, Seifert W, Eastell R; LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359: 697-708.
20. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, Draper M, Christiansen C. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-1647.
21. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA*, 1999;282:637-645.
22. Jolly EE, Bjarnason NH, Neven P, Plouffe L Jr, Johnston CC Jr, Watts SD, Arnaud CD, Mason TM, Crans G, Akers R, Draper MW. Prevention of osteoporosis and uterine effects in postmenopausal women taking raloxifene for 5 years. *Menopause*, 2003; 10(4): 337-344.
23. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996;97:2692-2696.
24. Chesnut CH III, McClung MR, Ensrud EE, Bell NH, Genant HK, Harris ST, Singer FR, Stock JL, Yood RA, Delmas PD, Kher U, Pryor-Tilloson S, Santora AC II. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med* 1995;99:144-152.
25. Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(6):1693-1700.

26. Wasnich RD, Miller PD. Antifracture Efficacy of Antiresorptive Agents Are Related to Changes in Bone Density *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):231-236.
27. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997;100(6):1475-1480.
28. Adami S, Passeri M, Ortolani S, Brogгинi M, Carratelli L, Caruso I, Gandolini G, Gnassi G, Laurenzi M, Lombardi A, Norbiato G, Pryor-Tillotson S, Reda C, Romanini L, Subrizi D, Wei L, Yates AJ. Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1995;17(4):383-390.
29. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*, 1996;348:1535-1541.
30. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR; Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000;85:4118-4124.
31. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoeslyni MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA*, 1999;282:1344-1352.
32. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int*, 2000;11:83-91.
33. Recker R, Masarachia P, Santora A, Howard T, Chavassieux P, Arlot M, Rodan G, Wehren L, Kimmel D. Trabecular bone microarchitecture after alendronate treatment of osteoporotic women. *Curr Med Res Opin* 2005;21:185-194.
34. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, Rodriguez-Portales JA, Downs RW, Gupta J, Santora AC, Liberman UA; Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 2004; 350: 1189-1199.
35. Roschger P, Lombardi A, Misof BM, Maier G, Fratzi-Zelman N, Fratzi P, Klaushofer K. Mineralization density distribution of postmenopausal osteoporotic bone is restored to normal after long-term alendronate treatment: qBEI and sSAXS data from the fracture intervention trial long-term extension (FLEX). *J Bone Miner Res*, 2010; 25(1): 48-55.
36. Dufresne TE, Chmielewski PA, Manhart MD, Johnson TD, Borah B. Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by three-dimensional microcomputed tomography. *Calcif Tissue Int*, 2003; 73: 423-432.
37. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int*. 2001;69:121-129.
38. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*, 2004;350:459-468.
39. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Diaz Curiel M, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2816-2822.
40. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 2001;344:1434-1441.
41. Biskobing DM. Update on bazedoxifene: a novel selective estrogen receptor modulator. *Clinical Interventions in Aging* 2007;2(3): 299-303.
42. Miller PD, Chines AA, Christiansen C, Hoeck HC, Kendler DL, Lewiecki EM, Woodson G, Levine AB, Constantine G, Delmas PD. Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2-yr results of a randomized, double-blind, placebo-, and active-controlled study. *J Bone Miner Res* 2008; 23(4):525-535.
43. Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, Vukicevic S, Zanchetta JR, de Villiers TJ, Constantine GD, Chines AA. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008; 23(12): 1923-1934.
44. Kharode Y, Bodine PV, Miller CP, Lyttle CR, Komm BS, The Pairing of a Selective Estrogen Receptor Modulator, Bazedoxifene, with Conjugated Estrogens as a New Paradigm for the Treatment of Menopausal Symptoms and Osteoporosis Prevention. *Endocrinology*, 2008; 149(12): 6084-6091.
45. Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, Pickar JH, Constantine G. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril*, 2009; 92:1045-52.
46. Lewiecki EM, Miller PD, McClung MR, Cohen SB, Bolognese MA, Liu Y, Wang A, Siddhanti S, Fitzpatrick LA; AMG 162 Bone Loss Study Group. Two-year treatment with denosumab (AMG 162) in a randomized phase 2 study of postmenopausal women with low BMD. *J Bone Miner Res* 2007; 22(12): 1832-1841.

47. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, Christiansen C; FREEDOM Trial. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*, 2009; 361: 756-765.
48. Lewiecki EM. Odanacatib, a cathepsin K inhibitor for the treatment of osteoporosis and other skeletal disorders associated with excessive bone remodeling. *IDrugs*, 2009; 12(12): 799-809.
49. Bone HG, McClung MR, Roux C, Recker RR, Eisman JA, Verbruggen N, Hustad CM, DaSilva C, Santora AC, B Avery Ince BA. Odanacatib, a Cathepsin-K Inhibitor for Osteoporosis: A Two-Year Study in Postmenopausal Women With Low Bone Density. *J Bone Miner Res*, 2010; 25(5): 937-947.
50. Stoch SA, Zajic S, Stone J, Miller DL, Van Dyck K, Gutierrez MJ, De Decker M, Liu L, Liu Q, Scott BB, Panebianco D, Jin B, Duong LT, Gottesdiener K, Wagner JA. Effect of the cathepsin K inhibitor odanacatib on bone resorption biomarkers in healthy postmenopausal women: two double-blind, randomized, placebo-controlled phase I studies. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2009; 86(2): 175-182.
51. Gandolini G, Migliaccio S, Bevilacqua M, Lello S, Malavolta N. Prevent, treat and maintain: a new goal for osteoporosis management in clinical practice. *Aging Clin Exp Res*, 2004; 16 (suppl 3): 37-41.
52. Del Puente A, Migliaccio S, Esposito A, Lello S, Ott SM. A reappraisal of therapeutic approaches to osteoporosis. *Aging Clin Exp Res*, 2004; 16 (suppl to No. 3): 42-46.