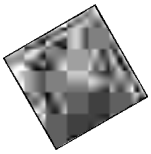
Sped. in A. P. 45% - art.2 comma 20/b legge 662/96 - n° 17 - Febbraio 1986 - Direttore responsabile: Sergio Rassu - Editore: Medical Systems S.p.A. Genova - Contiene I.P. - Stampa: Tipolitografia Nuova ATA Genova

ISSN 0394 3291

Caleidoscopio *Italiano*

Ranuccio Nuti

Fisiologia della Vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale



17

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1986

Caleidoscopio
Italiano

Ranuccio Nuti

Istituto di Clinica Medica Generale dell'Università degli Studi di Siena

Fisiologia della Vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale

17

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1986

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

Informazioni generali. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors*. Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, redatte secondo le regole della Collana.

Testo. La monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi e chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati. E' opportuno evitare di riportare proprie opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio formato A4 con margini di almeno 25 mm. Usare dovunque doppi spazi e numerare consecutivamente. Ogni sezione dovrebbe iniziare con una nuova pagina.

Frontespizio. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, conciso ma informativo, la Clinica o Istituto cui dovrebbe essere attribuito il lavoro, l'indirizzo, il nome e l'indirizzo dell'Autore (compreso telefono, fax ed indirizzo di E-mail) responsabile della corrispondenza.

Bibliografia. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:

1) Björklund B., Björklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.

2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.

Le citazioni bibliografiche vanno individuate nel testo, nelle tabelle e nelle legende con numeri arabi tra parentesi. La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati (Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.

Tabelle e figure. Si consiglia una ricca documentazione iconografica (in bianco e nero eccetto casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di citazione nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento, il nome dell'Autore ed il numero. Le figure realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, se ridotti, risultino ancora leggibili. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro e dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro. Titoli e spiegazioni dettagliate appartengono alle legende, non alle figure stesse.

Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le figure e le tabelle.

Unità di misura. Per le unità di misura utilizzare il sistema metrico decimale o loro multipli e nei termini dell'International system of units (SI).

Abbreviazioni. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.

Presentazione della monografia. Riporre le fotografie in busta separata, una copia del testo e dei grafici archiviati su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh.

Il dattiloscritto originale, le figure, le tabelle, il dischetto, posti in busta di carta pesante, devono essere spedite al Direttore Responsabile con lettera di accompagnamento. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.

L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cinquanta copie della monografia. Inoltre l'Autore avrà l'opportunità di presentare la monografia nella propria città o in altra sede nel corso di una serata speciale.

L'Autore della monografia cede tutti i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera, così come previsti dagli artt. 12 e segg. capo III sez. I L. 22/4/1941 N. 633, alla Rivista *Caleidoscopio* rinunciando agli stessi diritti d'autore (ed acconsentendone il trasferimento ex art. 132 L. 633/41).Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Caleidoscopio
Italiano

Editoriale

Ritengo che l'importanza medica e sociale del tema che abbiamo scelto per questo numero di Caleidoscopio sia chiara.

Dopo l'età di 40-50 anni, infàtti, la componente scheletrica di ciascun individuo inizia a diminuire, e questo fenomeno è molto più evidente nelle donne.

La velocità è differente nei vari segmenti scheletrici: è maggiore nel collo del femore rispetto alla tibia, nei corpi vertebrali rispetto alle ossa craniche.

Il risultato di ciò è che la donna nei successivi trenta-quaranta anni può perdere dal 30 al 50% della tessuto osseo presente all'età di 30 anni.

L'osteoporosi conseguente è la più comune delle malattie metaboliche dell'osso ed è una delle malattie più importanti dell'anziano. Si calcola che in particolari aree geografiche un quarto delle donne e un decimo degli uomini anziani (tra i 60 e i 90 anni) vadano incontro ad una frattura di femore o al collasso di una vertebra, e secondo altri studi epidemiologi circa il 40% delle donne oltre i 70 anni andrebbero incontro ad una frattura di vertebra e il 10% a quella del polso.

Queste fratture sono tra le cause più importanti di morte: la mortalità passa dal 10% nei pazienti tra i 60 e i 64 anni al 30% (talvolta è anche superiore) nei pazienti oltre gli 80 anni.

A tutto ciò va aggiunto anche un notevole incremento della morbilità.

L'Autore di questa monografia ritengo non abbia bisogno di presentazioni. Tutti coloro che seguono questa problematica hanno avuto modo di conoscerLo e per gli altri basti dire che fa parte della Scuola di Siena del Professor Caniggia i cui contributi alla Conoscenza in questo campo sono stati e continuano ad essere indiscutibilmente fondamentali.

Sergio Rassu

Fisiologia della Vitamina D

Sintesi e metabolismo della Vitamina D

Il sistema endocrino della vitamina D, perché di un sistema endocrino vero e proprio si tratta, partecipa unitamente all'ormone paratiroideo ed alla calcitonina alla complessa regolazione omeostatica del metabolismo fosfocalcico nell'uomo.

La funzione essenziale della vitamina D è quella di mantenere entro limiti fisiologici i livelli del calcio e del fosfato nel sangue. Per realizzare questo la vitamina D va incontro ad un complesso cammino metabolico con conseguente sintesi di specifici metaboliti. In questi ultimi anni si è andata sviluppando una intensa attività di ricerca grazie alla quale sono stati identificati fondamentali aspetti del metabolismo della vitamina D e sono state conosciute le funzioni dei suoi più importanti metaboliti attivi con il loro specifico meccanismo d'azione (1).

Dal punto di vista chimico la vitamina D è un secosteroide, in cui l'anello B del tipico nucleo steroideo è sostituito da un ponte 5,7-diene, coniugato con un altro doppio legame, a formare il sistema cis-trienico che impartisce alla molecola il caratteristico spettro di assorbimento ed è importante ai fini delle interazioni biochimiche con gli enzimi idrossilanti, le molecole recettoriali e le proteine di legame (2).

Le forme più note di vitamina D sono la D_2 e la D_3.

La prima, conosciuta come ergocaleiferolo, deriva per irradiazione ultravioletta da uno sterolo vegetale, l'ergosterolo, e si trova in quantità abbondante nell'olio di fegato di tonno. Questa forma di vitamina D è stata la prima ad essere isolata ed identificata nel 1931 e rappresentava la principale forma di vitamina D prodotta per integrare le diete; in seguito è stata sostituita dalla D_3 perché meno costosa.

La D_3, o colecalciferolo, senza dubbio più importante rispetto alla precedente, è presente nel latte bovino ed umano e nell'olio di fegato di merluzzo: viene però soprattutto sintetizzata dalla pelle, a livello dello strato malpighiano, per irradiazione ultravioletta (raggi ultravioletti di 300 nm) del 7-deidrocolesterolo che è presente nella misura del 3-4% (3). Il contenuto in vitamina D della pelle umana è stato valutato in circa 3 μg per grammo di cute. E' stato di recente chiarito che il prodotto della reazione di fotolisi consiste nella previtamina D_3: questa a sua volta si trasforma lentamente attraverso un processo non enzimatico in vitamina D_3 vera e propria. E' stato calcolato che in 24 ore alla temperatura corporea di 37° approssimativamente circa il 50% della previrarnina D_3 viene convertito in vitamina D_3 *(4).* Le vitamine D_2 e D_3 di origine esogena vengono assorbite a livello duodenale e delle prime anse digiunali, grazie alla presenza di sali biliari e di lipidi nel lume intestinale: sono quindi trasferite nei canali linfatici e trasportate dai

chilornieroni. Nel sangue le vitamine D_2 e D_3 assorbite e la D_3 di sintesi endogena sono veicolare da una specifica alfa-1-globulina: possono quindi venir metabolizzate oppure immagazzinate a livello del tessuto adiposo. Vogliamo ricordare comunque che, seppure in quantità scarsa, la vitamina D si può concentrare anche nel tessuto muscolare oppure nella pelle e nell'osso. In misura minore la D_3 di origine esogena rimane legata ai chilomicromi e così captata dal fegato: il lento processo di metabolizzazione cellulare cui vanno incontro questi chilomicromi fa si che possano essere presenti alte concentrazioni di D_3 nelle sedi deputate alla 25-idrossilazione.

Non è stato stabilito il fabbisogno giornaliero di vitamina D nel soggetto adulto normale: tuttavia dal National Rescarch Council degli Stati Uniti viene raccomandato un apporto quotidiano giornaliero di 400 UI (1 UI =0.025^2 g). Anche se è stato misurato il livello circolante della vitamina D_3, che nel soggetto adulto normale si aggira fra gli 8 e i *45* nanogr, quando si parla di stato vitaminico D dell'organismo si deve necessariamente intendere il livello nel sangue del $25OHD_3$ che è il metabolita biologicamente attivo che è presente nell'organismo in maggior concentrazione (5).

25-idrossicolecalciferolo: biosintesi e meccanismo d'azione

Fino a non molto tempo fa si riteneva che la vitamina D fosse attiva direttamente a livello degli organi bersaglio, senza nessuna necessità di subire particolari modificazioni strutturali. In seguito è stato invece dimostrato che la vitamina D prima di svolgere le sue specifiche azioni fisiologiche deve andare incontro ad un processo di metabolizzazione, che nel corso delle ricerche si è rivelato sempre più complesso.

Il $25OHD_3$ è stato il primo metabolita attivo della vitamina D ad essere identificato e isolato. La 25-idrossilazione della vitamina D_3 avviene nel fegato: tanto che nell'animale è stato dimostrato che la epatectomia o l'isolamento del fegato dalla circolazione eliminano la capacità di trasformare la D_3 in $25OHD_3$ (34). L'enzima responsabile di questo processo è la 25-idrossilasi, presente nel reticolo endoplasinico e nei microsomi delle cellule epatiche (Figura 1). Attraverso studi gascromatografici èstato possibile stabilire che circa il 90% del derivato idrossilato in posizione 25 è rappresentato dal $25OHD_3$ e soltanto il rimanente dal $25OHD_2$: a conferma del fatto che la produzione endogena della D_3 rappresenta la principale sorgente del metabolita. Nel pollo e nel ratto sono state individuate 25-idrossilasi di origine intestinale e renale: rimane tuttavia sconosciuto il ruolo di queste 25-idrossilasi extraepatiche dal momento che la vitamina D si accumula prevalentemente nel fegato (6).

Complesso è il problema legato ai meccanismi di regolazione della sintesi del 25OHD3 (7). E' stato accertato che la produzione di questo metabolita è regolata dal prevalente stato viraminico D: ciò attraverso un meccanismo a feed-back che coinvolge il prodotto stesso della relazione, il $25OHD_3$ appun-

to. Tuttavia è anche vero che la produzione del metabolita può essere determinata dalla disponibilità dei suoi precursori: tanto che con studi di perfusione epatica nell'animale oppure con ricerche su pazienti in condizioni di deficienza in vitamina D, è stato osservato che l'aumento nel plasma delle

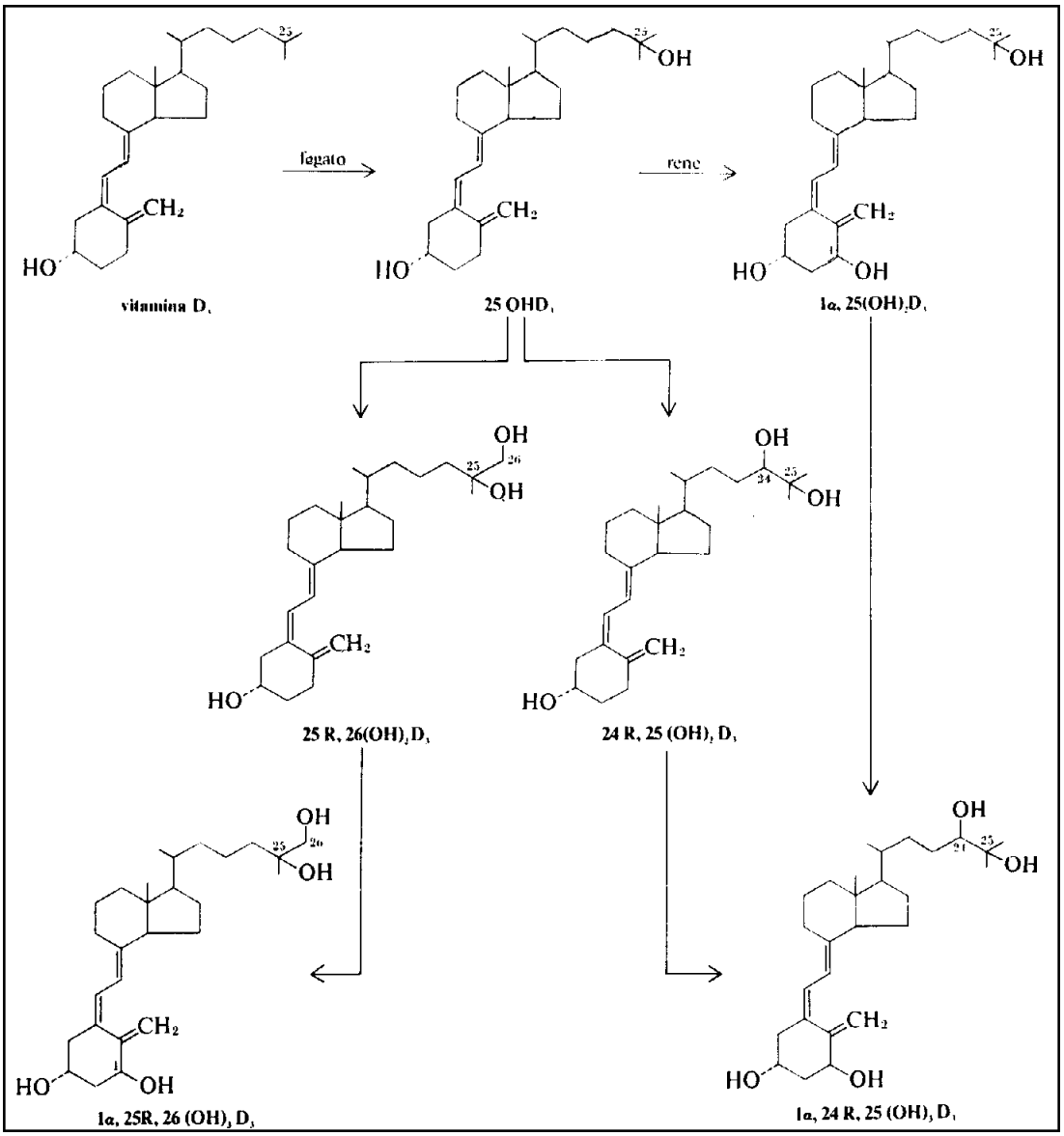


Figura 1. Metabolismo della vitamina D.

concentrazioni di D_3 è in grado di esercitare una azione di fremo sull'attività della 25-idrossilazione. Ed infatti se il livello di $25OHD_3$ nel siero è nel soggetto normale di circa 15-60 nanogr/ml. concorrono a questa variabilità differenti abitudini alimentari, e quindi differenti apporti esogeni di vitamina D, così come anche diversi periodi di esposizione alla luce del sole.

E' noto a questo proposito che nel soggetto normale nel corso dell'anno i livelli ematici del $25OHD_3$ subiscono significative modificazioni, con valori più elevati nel periodo estivo (8). E' stato d'altra parte osservato che dosi crescenti di raggi ultravioletti sono in grado di produrre un aumento progressivamente crescente nei livelli plasmatici di D_3: la D_3 prodotta fotobiologicamente sembra quindi avere libero accesso nel torrente circolatorio (7). Tuttavia è stato rilevato anche che una prolungata esposizione ai raggi solari non sembra elevare oltre un certo livello **i** valori plasmatici del $25OHD_3$: esistono evidentemente alcuni meccanismi che frenario la liberazione di D_3 dalla pelle, quali una limitata disponibilità di precursori, il grado di pigmentazione cutanea oppure i processi di fotodegradazione. Ed infatti la maggior parte della D_3 di provenienza cutanea verrebbe immagazzinata in tessuti indifferenti, fuori dal pool metabolico, e non disponibile per una immediata idrossilazione epatica. Comunque la scarsa correlazione esistente tra i livelli plasmatici della vitamina D_3 e del $25OHD_3$ osservata sia con indagini trasversali in una popolazione omogenea sia per mezzo di controlli longitudinali nel singolo individuo non può che portare alla conclusione che ancora molto deve essere conosciuto dei rapporti tra il $25OHD_3$ ed i suoi precursori (8).

Anche il $25OHD_3$ è veicolato nel sangue da una proteina plasmatica, una alfa-2-globulina. che protegge il metabolita dalla inattivazione. Assai lenta è la scomparsa di questo metabolita dal sangue: la sua emivita biologica è stata calcolata in circa 19 giorni. Il $25OHD_3$ viene regolarmente trasferito dalla madre al bambino attraverso il cordone ombelicale e si trova nel latte materno (4).

1,25-diidrossicolecalciferolo: biosintesi e meccanismo d'azione

Il 25-idrossicolecalciferolo non rappresenta la tappa finale del metabolismo endogeno della vitamina D. All'inizio degli anni settanta si potè stabilire che il $25OHD_3$ veniva ulteriormente idrossilato in posizione 1: il metabolita identificato era quindi 1'1,25-diidrossieolecalciferolo (9) (Figura 1).

L'$1,25(OH)_2D_3$ rappresenta la forma biologicamente più attiva della vitamina D_3 che è stata quindi considerata un pro-ormone da cui deriva l'ormone vero e proprio. il metabolita finale appunto, che è in grado di agire sui bersagli intestinale, osseo e renale senza essere ulteriormente idrossilato (4. 1).

L'$1,25(OH)_2D_3$ contrariamente a quanto avviene per il $25OHD_3$, non risente delle variazioni stagionali, dell'esposizione ai raggi solari: come vedremo è complesso il meccanismo metabolico che regola la sintesi del metabolita. L'$1,25(OH)_2D_3$. la cui emivita nel sangue è di circa 3-6 ore, è presente nel

siero alle concentrazioni di 25-40 pg / ml (8).

La conversione del $25OHD_3$ in $1,25(OH)_2D_3$ avviene a livello del parenchima renale, tanto da non realizzarsi nell'animale nefrectomizzato, ed è localizzata prevalentemente nella frazione mitocondriale delle cellule della corteccia renale: sotto il profilo chimico è stato precisato che l'idrossilazione in posizione 1 è del tipo alfa. A questo proposito c'è tuttavia da aggiungere che se è stato senza alcun dubbio acquisito che la 25-idrossilazione della vitamina D avviene esclusivamente nel fegato, non altrettanto si può dire del rene quale unico organo in grado di sintetizzare l'$25(OH)_2D_3$. Infatti anche nella placenta si realizza il processo enzimatico della 1-alfa-idrossilazione come è emerso da studi condotti su animali in stato di gravidanza dove la nefrectomia non era in grado di escludere la produzione di $1,25(OH)_2D_3$. Ancor più recentemente è stato osservato che anche le cellule ossee sono capaci di avviare il processo di 1-alfa-idrossilazione. Resta comunque il fatto che in animali anefrici la risposta metabolica intestinale ed ossea a dosi fisiologiche di $25OHD_3$ è nulla così come nulla risulta la produzione di $1,25(OH)_2D_3$ dopo la somministrazione di $25OHD_3$ radiomarcato: mentre nell'animale reso uremico per legatura degli ureteri la risposta metabolica viene conservata ed elevata è la produzione di $1,25(OH)_2D_3$. Quindi pur riconoscendo agli studi su cultura di tessuti sopra ricordati caratteristiche di indubbio interesse scientifico, questo non deve necessariamente equivalere alla possibilità nell'uomo di una sintesi extrarenale dell'$1,25(OH)_2D_3$: per cui si deve concludere che il rene rappresenta in pratica la sede esclusiva di sintesi dell'$1,25(OH)_2D_3$ (9). (Figura 1).

Esaminiamo ora il meccanismo di biosintesi dell'$1,25(OH)_2D_3$.

Un importante fenomeno di regolazione è quello che si realizza ad esempio negli uccelli da cova. In questi animali all'epoca della maturità la secrezione degli estrogeni e del testosterone promuove un deposito di osso a livello del canale midollare tale da rappresentare un vero e proprio deposito di calcio da utilizzare in seguito nella formazione del sacco amniotico e del guscio. Ebbene è stato osservato che l'ovulazione stimola l'attività della 25-1 alfa idrossilasi con conseguente aumento dei livelli dell'$1,25(OH)_2D_3$ il quale a sua volta partecipa alla mobilizzazione dell'osso midollare e migliora l'assorbimento calcico intestinale: il tutto per garantire la massima quantità possibile di minerale per la formazione dell'uovo e del suo guscio. Una volta che il processo si è completato si assiste ad una caduta dei valori dell'$1,25(OH)_2D_3$ che si manterranno bassi fino all'epoca (della successiva ovulazione (10).

Per quanto riguarda l'uomo fu in un primo tempo prospettato che il calcio introdotto con gli alimenti potesse regolare la produzione del metabolita: ed effettivamente aumentando l'introduzione di calcio alimentare si assiste ad una marcata riduzione nella biosintesi di $1,25(OH)_2 D_3$ (1, 9, 11). Successivamente è stato osservato che tale regolazione è mediata dall'ormone paratiroideo. Il PTH è infatti in grado di normalizzate i livelli della calcemia attraverso un meccanismo rapido che coinvolge il trasporto tubulo-renale del calcio e per mezzo di una via più lenta che coinvolge, oltre al tessuto osseo, ap-

punto anche la secrezione tubulare renale del 1,25$(OH)_2D_3$ (12*)*. D'altra parte la paratiroidectomia provoca una riduzione nella produzione di 1,25 $(OH)_2$ D_3 ed a queste conclusioni hanno contribuito recenti ricerche con le quali è stato possibile misurare l'attività sia della 1-alfa che della 25-idrossilasi.

Il paratormone è in grado di regolare la sintesi dell'1,25$(OH)_2$ D_3 attraverso due modalità: una via più rapida, ma anche quantitativamente di limitata entità, legata a modificazioni dell'attività della l-alfa-idrossilasi; ed una più lenta, ma senza dubbio più importante, che comporta un aumento vero e proprio nella sintesi dell'enzima 1-alfa-OHasi, attraverso probabilmente la mediazione del AMP ciclico (13, 14). E' stata a questo proposito messa in evidenza una correlazione diretta fra produzione di 1,25 $(OH)_2$ D_3 e livelli di PTH immunoreattivo nel soggetto normale così come in pazienti con iper - oppure ipoparatiroiclismo sono stati rilevati valori rispettivamente alti e bassi di 1,25 $(OH)_2$ D_3. Ed è stato anche osservato che riducendo l'apporto di calcio con la dieta si assiste ad un aumento nei livelli di 1,25 $(OH)_2$ D_3, attraverso la mediazione del PTH, come dimostrano i livelli plasmatici di iPTH e del rapporto AMPc/creatinina nelle urine. Risulta evidente quindi che l'organismo è in grado di regolare l'efficienza dell'assorbimento intestinale del calcio in relazione alle necessìtà fisiologiche dello ione attraverso una modulazione, mediata dal PTH, della sintesi di 1,25 $(OH)_2$ D_3 (15, 16, 17). Il ruolo dell'ormone paratiroideo nella sintesi del metabolita della vitamina D è stato da noi sottolineato nell'uomo con una originale metodica di studio: per mezzo di un microiniettore a pompa è stata praticata una infusione sottocutanea continua di PTH per la durata di otto giorni; al termine dello studio sia in soggetti normali sia in soggetti ipoparatiroidei è stato possibile rilevare un sostanziale aumento nei livelli di 1.25 $(OH)_2$ D_3 (18). Tuttavia, e questo è stato osservato nell'animale, la somministrazione di paratormone dopo un intervento di paratiroidectomia è in grado di aumentare la calcemia rapidamente, molto prima rispetto alle modificazioni rilevabili nell'attività della l-alfa-idrossilasi: evidentemente il sistema endocrino della vitamina D non gioca un ruolo significativo nella regolazione minuto per minuto" della omeostasi calcica; ruolo che è invece affidato alla calcitonina ed appunto al paratormone.

E' opportuno comunque ricordare che esistono altri fattori che regolano l'attività della 1-alfa-idrossilasi. Uno di questi è il fosforo, la cui carenza. sia nell'animale come nell'uomo, è in grado di aumentare la produzione di 1,25$(OH)_2$ D_3, indipendentemente dall'attività paratiroidea. Anche lo stato vitaminico D dell'organismo modula l'attività enzimatica della 1-alfa-OHasi: tanto che umia sua carenza provoca l'aumento della sintesi di 1,25 $(OH)_2$ D_3 così come con un eccesso della vitamina il metabolita rimane nel sangue entro i limiti della norma (1, 9).

Lo stesso 1,25 $(OH)_2$ D_3 va considerato un regolatore importante della sua stessa sintesi: è in grado infatti di inibire, quando le sue concentrazioni plasmatiche sono elevate, l'attività della 1-alfa-idrossilasi e di stimolare altresì

quella della 24-OHasi, enzima che presiede alla sintesi del 24,25 $(OH)_2$ D_3. Analogamente a quanto accade per altri ormoni steroidei (della corticale surreale, estrogeni, testosterone), anche l'1.25 $(OH)_2$ D_3 esercita un effetto di "feed back" negativo sulla ghiandola paratiroide, al cui interno sono stati evidenziati recettori specifici per il metabolita (19). Con elevati livelli di 1,25 $(OH)_2$ D_3 la produzione di PTH diminuisce e conseguentemente diminuisce il flusso di calcio dall'intestino e dall'osso verso il sangue.

L'1,25 $(OH)_2$ D_3 rappresenta il metabolita finale e più attivo della vitamina D: è presente nel siero in basse concentrazioni (20-60 μg / ml) e ciò condiziona l'utilizzo di metodiche di dosaggio di grande sensibilità (8).

Le azioni più importanti dell' 1,25 $(OH)_2$ D_3 possono essere così sintetizzate: a livello intestinale stimola l'assorbimento del calcio e del fosfato; a livello osseo stimola il riassorbimento osteoclastico e quindi la mobilizzazione di calcio o meglio, secondo recenti acquisizioni. modula i procesi di rimodellamento; a livello renale stimola il riassorbimento tubulo renale del calcio (9).

Utilizzando 1,25 $(OH)_2$-H_3D_3, caratterizzato da una attività specifica estremamente elevata, è stato possibile eseguire autoradiografie su sezioni congelate e dimostrare la specifica localizzazione nucleare dell'1,25 $(OH)_2$ D_3 nelle cellule dei villi intestinali, nelle cellule criptiche dell'intestino tenue e del crasso, negli osteoblasti. nei condrociti. negli osteociti, nelle paratiroidi, nei tubuli renali distali (20, 4).

Per quanto riguarda l'assorbimento intestinale del calcio, è ormai noto che esso si realizza attraverso un meccanismo di trasporto attivo ed uno di diffusione ionica passiva. Il primo dei due, che è anche il più importante, avviene a livello duodenale: costituisce la così detta "pompa del calcio" la cui caratteristica fisiologica è quella di adattarsi a determinate condizioni come l'invecchiamento, dove si riduce, oppure la gravidanza o l'allattamento dove invece aumenta (18).

L'1,25 $(OH)_2$ D_3 per sviluppare i propri effetti fisiologici si lega a specifici recettori citoplasmatici: questi recettori, che sono stati opportunamente identificati per i vari organi bersaglio. sono costituiti da macromolecole proteiche e sono risultati tra loro simili ma non identici (4). Una volta formatosi il complesso steroide-recettore esso va incontro ad un processo di attivazione e legato alla frazione cromarinica, si localizza all'interno del nucleo, dove dà inizio ad eventi che portano alla formazione di un RNAm. Nel caso dell'intestino l'l,25 $(OH)_2$ D_3 stimola la produzione della proteina calciovettrice, la CaBP (calcium binding protein) degli Autori di lingua inglese. Questa proteina, localizzata nelle cellule caliciformi e nel glicocalix della superficie dei microvilli delle cellule intestinali, è dotata di elevatissima affinità per il calcio ed ha quindi la capacità di veicolare lo ione calcio dal lume intestinale al torrente circolatorio.

L'impiego del test orale al Ca^{47} ha consentito interessanti precisazioni sugli effetti del 1,25 $(OH)_2$ D_3 sull'assorbimento intestinale del calcio. E' stato così possibile evidenziare che dosi fisiologiche di 1,25 $(OH)_2$ D_3 anche a breve termine sono in grado di migliorare in misura statisticamente significati-

va il trasporto intestinale del calcio (21). In donne osteoporotiche che, come è noto, hanno un difetto nell'assorbimento del calcio, l'incremento nel trasporto digestivo dello ione è ancora più sensibile: la somministrazione a lungo termine di 1,25 $(OH)_2$ D_3 aumenta anche per mesi l'assorbimento del calcio e lo mantiene entro limiti fisiologici (22).

Anche il trasporto intestinale del fosfato, che per altro avviene indipendentemente da quello del calcio, è un processo attivo: lo ione fosfato penetra nell'organismo con gli alimenti, dall'intestino passa nel sangue, nei liquidi extracellulari e nelle cellule, e viene escreto prevalentemente con le urine e con le feci. La somministrazione di 1,25 $(OH)_2$ D_3 si dimostra in grado di promuovere un miglioramento mieI trasporto digestivo dello ione fosfato sia nell'animale sperimentale sia nell'uomo dove, ad esempio nelle gravi insufficienze renali croniche, il metabolita è capace di correggere il malassorbimento intestinale (3).

L'osso è, in ordine di importanza. il secondo organo bersaglio della vitamina D. Utilizzando metaboliti radiomarcati è stato possibile osservare che essi raggiungono direttamente il tessuto osseo e si localizzano all'interno delle cellule dell'osso. Su colture di osso il 250HD_3 e ancor più l'1,25 $(OH)_2$ D_3 si sono rivelati potenti stimolatori dci processi di riassorbimento. Ed in questa ottica tutta una serie di ricerche hanno evidenziato che la vitamina D o meglio il suo metabolita attivo, l'l,25 $(OH)_2$ D_3, partecipa ai processi di rimodellamento favorendo così la dismissione di calcio e fosfato dall'osso (23, 24). Al microscopio elettronico con l'analisi morfometrica quantitativa agli elettroni è stato dimostrato sia *in vitro* che *in vivo*, dopo esposizione ad un metabolita attivo della vitamina D, un aumento nell'attività e nel numero degli osteoclasti (24, 25). Complesse sono le interazioni tra l'ormone paratiroideo ed il metabolita finale attivo della vitamina: non è stato comunque possibile dimostrare alcun sinergismo ai fini dell'attività sul riassorbimento osseo tra i due ormoni (26). Crediamo che questo aspetto si inserisce nella ben più articolata regolazione omeostatica del calcio, dove l'aumento della calcemia e fosforemia. attraverso specifici meccanismi a "feed back". comportano la riduzione nella secrezione di PTH e nella sintesi di 1,25$(OH)_2$ D_3.

Non ancora del tutto chiaro è il ruolo dell' 1,25 $(OH)_2$ D_3 sui processi di mineralizzazione ossea. E' noto che la vitamina D è del tutto necessaria per un normale accrescimento ed una adeguata mineralizzazione dello scheletro: tanto che condizioni di carenza vitaminica provocano nei bambini la comparsa di rachitismo e negli adulti difetti nella mineralizzazione con accumulo di sostanza osteoide e quindi osteomalacia. Condizioni entrambe che nell'animale sperimentale si risolvono dopo somministrazione di vitamina D. oppure 250HD_3 oppure 1.25 $(OH)_2$ D_3. E' stato ipotizzato un effetto diretto stimolatorio della vitamina D sui processi di mineralizzazione in considerazione del fatto che una condizione di saturazione vitaminica comporta l'incorporazione di prolina nel collagene di polli rachitici, prima che siano aumentate significativamente le concentrazioni sieriche del calcio e del fosforo (27). Dati comprovanti una stimolazione sull'accrescimento cartilagineo, va-

lutando l'incorporazione del fosfato e della timidina marcata, sono stati ottenuti per mezzo del 250HD_3 dell'1,25 $(OH)_2$ D_3 e del 24,25 $(OH)_2$ D_3 (28).

Ulteriori studi condotti nell'animale hanno dimostrato che la mineralizzazione e la crescita ossea non richiederebbero l'apporto di vitamina O quando le concentrazioni di calcio e fosfato, sempre a livello osseo, sono nei limiti fisiologici. Questo deporrebbe contro la capacità della vitamina D di trasferire il calcio nelle sedi di calcificazione. D'altra parte altre osservazioni sono consistenti con l'ipotesi che la vitamina D stimoli la maturazione del tessuto osseo neoformato nella sua componente organica indipendentemente dall'ormone paratiroideo (7, 9). Concordano in questo recemiti ricerche istomorfometriche, condotte inizialmente sull'animale e ripetute in seguito nell'uomo, che hanno evidenziato dopo una sommInistrazione a lungo termine di dosi fisiologiche di 1,25 $(OH)_2$ D_3, un aumento del diametro delle trabecole e più in generale della massa ossea (29).

Probabilmente l'azione favorevole della vitamina D sulla deposizione del minerale più che ad un'azione calcio-fissatrice. è da correlarsi al miglior assorbimento digestivo del calcio e del fosfato.

Crediamo tuttavia opportuno ricordare a questo proposito che recenti studi, anche personali, hanno evidenziato un'azione di stimolo del 1,25 $(OH)_2$ D_3 sulla osteocalcina (BGP), proteina di natura ossea implicata nei processi di neoformazione: questo effetto è stato osservato sia nel soggetto normale sia in pazienti osteoporotiche dove, dopo la somministrazione del metabolita per un lungo periodo, abbiamo potuto rilevare un sostanziale e significativo aumento del parametro (30, 31).

In questi ultimi anni si è andata sviluppando un serie di ricerche volte a definire la possibile attività dell' 1,25 $(OH)_2$ D_3 sui processi di differenziazione cellulare. Inizialmene con studi colturali nell'animale è stato osservato che cellule leucemiche mieloidi si differenziavano in macrofagi con l'aggiunta in coltura di 1,25 $(OH)_2$ D_3 (8). Questo fatto è stato confermato anche nell'uomo dove elementi cellulari leucemici di tipo promielocitico andavano incontro ad un processo di maturazione con formazione di monociti-macrofagi in presenza di livelli fisiologici di 1,25 $(OH)_2$ D_3. Evidentemente questo processo di differenziazione è mediato da specifici recettori per l'1,25 $(OH)_2$ D_3. Sono senza dubbio necessari ulteriori studi, estesi e sicuri, per chiarire nell'uomo queste osservazioni il cui significato clinico potrebbe essere straordinario: esisterebbe infatti così la possibilità di intervenire con l'1,25 $(OH)_2$ D_3, come agente antileucemico in forme di leucemia mieloide acuta. Sotto il profilo strettamente fisiologico l'effetto dell'1,25 $(OH)_2$ D_3 sulla differenziazione delle cellule leucemiche si identifica nella capacità del metabolita di favorire la maturazione degli elementi cellulari mieloidi in macrofagi. Come è noto dai macrofagi derivano gli osteoclasti, cellule fisiologicamente preposte al riassorbimento osseo, e quindi attraverso questa azione di reclutamento cellulare viene confermata la potenzialità dell' 1,25 $(OH)_2$ D_3 nello stimolare i processi di rimodellamento osseo. Ricordiamo che in questa azione di differenziazione cellulare è direttamente coinvolto anche l'ormone paratiroideo,

per la sua capacità di promuovere la produzione di osteoclasti e di favorire la produzione da parte di linfociti T, di fattori stimolanti l'attività degli stessi osteoclasti.

Per quanto riguarda il rene, pochi sono i dati disponibili su un effetto diletto, e non mediato dal PTH, della vitamina D sul riassorbimento tubulare del fosfato: effetto che coniunque sarebbe stato osservato in pazienti ipoparatiroidei trattati con 1,25 $(OH)_2$ D_3 (3). Per altro un'azione della vitamina sul maneggiamento renale del calcio, in particolare di stimolo sul riassorbimento tubulo renale del calcio è stata dimostrata (32, 33).

Vogliamo a questo proposito aggiungere che sono state ipotizzate per l'1,25 $(OH)_2$ D_3 anche altre funzioni: nella crescita e maturazione del collagene, nella soppressione della secrezione paratiroidea, nella crescita ed evoluzione della cartilagine. Inoltre l'aver localizzato l'1,25 $(OH)_2$ D_3 a livello del pancreas, dell'epidermide, delle cellule pituitarie, delle cellule endocrine dello stomaco, delle cellule epiteliali della mammella ha fatto evidentemente prospetrare la possibilità che la vitamina D, attraverso i suoi metaboliti. possa svolgere anche tutta un'altra serie di azioni (1).

24, 25-diidrossicolecalciferolo: biosintesi e meccanismo d'azione

La 25-idrossivitamina D può subire a livello renale anche un altro processo di metabolizzazione: grazie alla presenza della 25OHD24-idrossilasi il 25OHD_3 può essere convertito in 24-25 $(OH)_2$ D_3. Pur essendo il rene l'organo deputato a questo processo metabolico, questo sistema enzimatico è stato evidenziato anche a livello intestinale e cartilagineo. E' stato dimostrato che pazienti carenti in vitamina D producono pressoché esclusivamente 1,25 $(OH)_2$ D_3 mentre soggetti trattati con vitamina D presentano nel plasma una certa quantità di 24-25 $(OH)_2$ D_3 (3). Inoltre nell'animale paratiroidectomizzato, mentre con bassi livelli di fosfatemia viene sintetizzato 1,25 $(OH)_2$ D_3, quando aumentano i valori della fosforemia viene privilegiata la produzione di 24,25 $(OH)_2$ D_3. L'1,25 $(OH)_2$ D_3 nel rappresentare un importante regolatore della sua stessa sintesi, è in grado di inibire l'attività della 1-alfa-idrossilasi ed aumemitare quella della 24-idrossilasi. Infatti soniministrando ormone paratiroideo ad un soggetto paratiroidectomizzato per iperparatiroidismo primitivo abbiamo potuto assistere, accanto ad un aumento dell'1,25 $(OH)_2$ D_3 clic da valori basali subnormali è passato a concentrazioni sovrapponibili a quelle precedemiti la paranroidectomia. ad una riduzione dci valori del 24,25 $(OH)_2$ D_3: questo fatto nomi può che confermare il fatto che i due processi di idrossilazione sono strettamemite correlati ed interdipendenti (18).

La metabolizzazione renale può seguire quindi una doppia via e tutta una serie di studi fa ritenere che la idrossilaziomie in posizione 24 non rappresenti che l'inizio di una via catabolica che si attiva nel momento in cui l'1,25 $(OH)_2$ D_3 è presente nel saligue in elevate concentrazioni. Ed iii questa ottica il 24,25 $(OH)_2$ D_3 può essere considerato con tutta probabilità umi pro-

dotto di degradazione enzimatica. la cui produzione può essere regolata dalla simitesi e dai livelli appunto di 1,25 $(OH)_2$ D_3 (Figura 1).

Controverso è il significato fisiologico del 24,25 $(OH)_2$ D_3. Il metabolita è presente nel sangue normalmente in concentrazioni (2-4 ng/ml) più elevate rispetto all'1,25 $(OH)_2$ D_3 ed è legato ad una specifica proteina vettrice (DBP), in una misura per altro inferiore rispetto al complesso 1,25 $(OH)_2$ D_3-DBP (8). Questo metabolita scoperto da De Luca nel 1972, è stato ritenuto capace di mobilizzare calcio dall'osso, in condizioni di soppressa secrezione paratiroidea (9). Per altro, sotto il profilo clinico, è stato rilevato che il 24,25 $(OH)_2$ D_3 è in grado di promuovere benefici effetti in alcune forme di osteomalacia, risultate in precedenza refrattarie a dosi normali di 1,25 $(OH)_2$ D_3, migliorando lo stato di mineralizzazione soltanto però se associato allo stesso 1,25 $(OH)_2$ D_3. In effetti esistono alcune osservazioni sperimentali che depongono peruna attività del 24,25 $(OH)_2$ D_3 a livello osseo: l'associazione 24,25 $(OH)_2$ D_3 con 1,25 $(OH)_2$ D_3 è risultata più efficace rispetto a ciascuno dei due metaboliti utilizzati da soli nel correggere le anormalità di crescita ossea cdi struttura nel pulcino carente in vitamina D; la combinazione PTH, 1,25 $(OH)_2$ D_3 e 24,25 $(OH)_2$ D_3 si è dimostrata capace a stiniolare il processo di mineralizzazione *in vitro* nel tessuto osseo di embrione di pulcino, dove ciascuno dei due metaboliti da soli e lo stesso PTH, si erano rivelati inefficaci; in ratti adulti in regime dietetico carente di vitamina D la riduzione nella fase di apposizione ossea è risultata mi correlazione con la caduta dei livelli di 24,25 $(OH)_2$ D_3 e 25OHD_3, con valori per altro normali di 1,25 $(OH)_2$ D_3; il fatto che le conicentrazioni plasmatiche di 24,25 $(OH)_2$ D_3 cadano durante un regime dietetico restrittivo in vitamina D prima di quelle dell'1,25 $(OH)_2$ D_3 farebbe per altro ipotizzare che i meccanismi che regolano la sintesi del 24,25 $(OH)_2$ D_3 possono essere diversi da quelli che regolano la produzione di 1,25 $(OH)_2$ D_3 (11). E' stata riportata anche una possibile azione del 24,25 $(OH)_2$ D_3 sul trasporto intestinale del calcio: tuttavia a questo proposito, utilizzando nell'uomo il 24,25 $(OH)_2$ D_3 alle dosi di 1 μg/dì per un periodo di 10 giorni, non abbiamo rilevato al termine dello studio nessuna modificazione dell'assorbimento digestivo del calcio (34). Per la scarsa affinità dimostrata dal 24,25 $(OH)_2$ D_3 nei confronti dei recettori intracellulari dell'1,25 $(OH)_2$ D_3, è stata ricercata la presenza di specifici recettori per il 24,25 $(OH)_2$ D_3, che sarebbe stata individuata a livello dei condrociti: tuttavia va rilevato che analoghi risultati sono stati ottenuti utilizzando sia siero contenente la proteina legante (DBP) sia una preparazione contenente recettori per l'1,25 $(OH)_2$ D_3 derivati dal citosol di intestino di pulcino (8).

I dati si presentano quindi contrastanti, ma non sembra al momento attuale che esistano specifici recettori per il 24,25 $(OH)_2$ D_3 (8). Una serie di ricerche ha portato inoltre alla convinzione che il 24,25 $(OH)_2$ D_3 possa avere una specifica anche se modesta capacità mineralizzante, in questo interferendo con le azioni del PTH e dello stesso 1,25 $(OH)_2$ D_3, di cui potrebbe in ultima analisi prolungare l'emivita influenzando il processo di degradazione enzimatica. Tutti questi studi hanno però necessità di ulteriori e più appro-

fondite conferme prima di poter includere il 24,25 $(OH)_2$ D_3, unitamente al $25OHD_3$ ed all'1,25 $(OH)_2$ D_3, tra i composti metabolicamente attivi della vitamina D.

Altri metaboliti della Vitamina D

Il 24,25 $(OH)_2$ D_3 rappresenta tuttavia ancora un substrato per l'attività della 1-alfa-idrossilasi renale e può essere convertito in 1,24,25 $(OH)_3$ D_3. Quest'ultimo metabolita è senz'altro meno potente dell'l,25 $(OH)_2$ D_3 ed il suo ruolo nella omeostasi calcica non è chiaro, anche se una sua certa efficacia sul trasporto calcico intestinale è stata documentata (Figura 1).

Il rene possiede inoltre un terzo enzima in grado di metabolizzare il $25OHD_3$: il 25,26 $(OH)_2$ D_3 è il metabolita che ne deriva, il quale a sua volta, come il 24,25 $(OH)_2$ D_3, può essere metabolizzato in 1,25,26 $(OH)_3$ D_3. Anche il 25,26 $(OH)_2$ D_3 è risultato meno attivo rispetto all'1,25 $(OH)_2$ D_3 nel promuovere il trasporto digestivo del calcio, tuttavia il suo ruolo fisiologico deve essere ancora definitivamente chiarito (4).

Nel complesso meccanismo metabolico renale della vitamina D resta da aggiungere che lo stesso 1,25 $(OH)_2$ D_3 rappresenta un substrato per l'azione della 25OHD24-idrossilasi così da ottenere l'1,24,25 $(OH)_3$ D_3: si ritiene attualmente che questa conversione non sia assolutamente importante ai fini dell'attività biologica dell' 1,25 $(OH)_2$ D_3.

Infine vogliamo ricordare che il $25OHD_3$ può essere anche convertito in un 26,23-lattone, che è stato appunto ritrovato in quantità notevoli nel sangue di animali e dell'uomo dopo la somministrazione di dosi soprafisiologiche di vitamina D: anche in questo caso non è stato possibile finora valutarne le funzioni fisiologiche ammesso che ne esistano (35).

L'1,25 $(OH)_2$ D_3 va incontro in ultimo ad una reazione di scissione della catena collaterale molto rapida, dando così luogo all'acido 24, 25, 26, 27-tetranor-1-alfa OHD_3 23-carbossilico oppure all'acido calcitroico (36). Questo processo di conversione si verifica a livello epatico e probabilmente intestinale e rimane per il momento sconosciuto il sistema enzimatico responsabile. I composti della vitamina D vengono escreti fondamentalmente nella bile, con eliminazione finale nelle feci.

Dell'1,25 $(OH)_2$ D_3 sono stati sintetizzati in questi ultimi anni un certo numero di analoghi, che hanno destato notevole interesse sia sotto il profilo dottrinale sia sotto l'aspetto pratico-terapeutico. L'1-alfa-OHD_3 è uno di questi: possiede una attività pari alla metà di quella dell'1,25 $(OH)_2$ D_3 e probabilmente per diventare funzionante richiede una idrossilaziomie in posizione 25 (37). Altro composto di sintesi è l'1-alfa-OHD_2, dotato di una attività biologica simile al composto precedente. da cui tuttavia differisce per una minore capacità calcio-mobilizzante a livello osseo, rimanendo invariate le altre proprietà sulla mineralizzazione ossea e sul trasporto intestinale del calcio (38). Un terzo composto è il 24, 24 F_2 1,25 $(OH)_2$ D_3: è risultato altret-

tanto attivo dell'1,25 $(OH)_2$ D_3 coli una durata di azione però più lunga rispetto all'ormone nativo (39).

A conclusione di questa breve rassegna sui principali aspetti fisiologici della vitamina D, risulta evidente che ancora non è stata data una risposta concreta a determinati quesiti. Possiede realmente la vitamina D effetti diretti sull'accrescimento osseo oppure questi sono conseguenti al maggior apporto intestinale di calcio e fosfato e si esplicano attraverso modificazioni di altri ormoni come il PTH? E' l'1,25 $(OH)_2$ D_3 il metabolita necessario ed essenziale per giustificare tutte le azioni della vitamina D oppure per l'accrescimento o la mineralizzazione sono importanti anche altri metaboliti, ad esempio il 24,25 $(OH)_2$ D_3?

Come è noto la vitamina D è direttamente coinvolta nell'etiopatogenesi dell'osteomalacia. malattia dismetabolica del tessuto osseo caratterizzata istologicamente dalla presenza di superfici osteoidi non calcificate. In base alle alterazioni che la vitamina D subisce nel proprio cammino metabolico avremo diverse varietà di osteomalacia: da indisponibilità di vitamina D, da indisponibilità di 25 $(OH)_3$, da indisponibilità di 1,25 $(OH)_2D_3$.

Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale

In questi ultimi anni si è andata per altro sviluppando tutta una serie di ricerche attraverso le quali è stato evidenziato per la vitamina D, o meglio per il suo metabolita attivo 1,25 $(OH)_2$ D_3, un ruolo patogenetico anche nell'osteoporosi postmenopausale (2, 3, 40).

Crediamo quindi opportuno prima di esaminare il trattamento dell'osteoporosi post-menopausale, analizzare seppure in modo sintetico i principali aspetti patogenetici di questa malattia.

L'osteoporosi è una malattia dismetabolica dello scheletro caratterizzata da una diffusa riduzionie della massa ossea, senza apprezzabili modificazioni del contenuto minerale del tessuto osseo superstite.

L'osteopatia, di cui sono note numerose varietà, presenta aspetti istologici oltre che metabolici e radiologici del tutto particolari, che la distinguono sensibilmente da quel lento e fisiologico processo di demineralizzazione tipico dell'età involutiva.

Cenni introduttivi sul metabolismo del tessuto osseo

Il tessuto osseo, che rappresenta il principale deposito di calcio dell'organismo, non deve essere considerato un inerte apparato di sostegno del corpo, deputato soltanto alla contenzione dei visceri ed alla locomozione, ma altresì una struttura dinamica che dai primi momenti di vita fino all'età più tarda va incontro a continui processi di rimodellamento. Questa attività di rimaneggiamento è più intensa nei primi mesi ed anni di vita, tanto che può avvicinarsi ad una percentuale del 50%, per poi gradualmente ridursi. Nel soggetto adulto normale è stato calcolato che il turnover metabolico osseo si aggira sui 400-600 mg al dì. E' comunque nel periodo dell'adolescenza che si assiste ad un maggior fabbisogno di calcio: lo scheletro mostra inizialmente una rapida crescita longitudinale e soltanto in un secondo tempo aumenta anche la massa ossea. Per mezzo di periodici controlli mineralometrici è stato calcolato che in questo periodo essa aumenta di circa l'8% ogni anno, per raggiungere il suo massimo livello nel corso della terza decade di vita. E'stato a questo proposito rilevato che al termine del periodo adolescenziale nelle donne la massa ossea è inferiore, seppure in misura modesta, rispetto ai soggetti maschi della stessa età: questo fatto può senza dubbio svolgere un ruolo importante nella realizzazione di una osteoporosi in epoca postmenopausale. Con la terza e quarta decade di vita lo stato di equilibrio tra riassorbimento e neo-deposizione ossea tende ad alterarsi: mentre la velocità di neoformazione rimane costante, aumenta quella di riassorbimento. Questo

meccanismo condiziona quindi una diminuzione del contenuto osseo, per altro appunto fisiologica, che è apprezzabile inizialmente a livello dell'osso trabecolare dei corpi vertebrali ed in seguito si estende anche agli altri segmenti scheletrici. E' stato rilevato con studi lonigitudinali, utilizzando a questo proposito metodiche istomorfologiche oppure analisi mineralometriche che la diminuzione della massa ossea segue nei soggetti maschili un andamento lineare con una perdita percentuale annua di circa lo 0,5-0,7% che tende comunque a ridursi oltre i 70 anni di età: nei soggetti di sesso femminile questo comportamento è rilevabile sino all'epoca della menopausa, in seguito si assiste ad una brusca accelerazione nei processi di demineralizzazione tale da condizionare una semisibile riduzione della massa ossea, valutabile in circa il 10-15% per decade dai 45 ai 70 anni.

Sono noti numerosi fattori di natura genetica ed epidemiologica che concorrono alla realizzazione di questo fisiologico processo di osteopenia e che possono essere considerati dei veri e propri fattori di rischio per la comparsa di una osteoporosi.

Ricordiamo il sesso e la razza, per cui l'incidenza dell'osteoporosi è più elevata nelle donne, ed in particolare in quelle di razza bianca, mentre è rara nei negri che, a tutte le età, presentano una massa ossea superiore. Ed a questo proposito è opportuno ricordare che una condizione di osteoporosi si realizza più facilmente là dove più insufficienti sono stati i processi maturativi dell'osso nel periodo dell'adolescenza.

L'alimentazione svolge un ruolo di primaria importanza nella patogenesi della osteopenia fisiologica e quindi della osteoporosi: è mioto infatti che a partire dagli anni quaranta l'apporto alimentare di calcio tende gradualmente a diminuire, quando invece per poter mantenere un bilancio calcico positivo dovrebbe aumentare progressivamente con l'età. Questo anche e soprattutto perché, sempre con l'età, si assiste ad un fisiologico decremento del trasporto intestinale del calcio, come è stato opportunamente dimostrato con estesi studi longitudinali utilizzando la metodica del test orale al radiocalcio. Il bilancio negativo dcl calcio che a tutto ciò consegue fa si che l'orgamiismo per mantenere i livelli della calcemia entro limiti fisiologici deve necessariamente prelevare le riserve minerali immagazzinate nell'osso. Per questo motivo è stato calcolato che nelle donne di oltre 50 anni sia necessario un apporto di oltre 1-1,5 gr. di calcio al dì.

Anche la riduzione dell'attività fisica costituisce un importante fattore di rischio. E' noto infatti che le sollecitazioni meccaniche rappresentano uno stimolo esogeno essenziale per lo sviluppo ed il rimodellamento del tessuto osseo. Basti a questo proposito pensare alle sensibili modificazioni del trofismo muscolo-scheletrico distrettuali (ad esempio dopo una frattura) oppure generalizzate che si realizzano dopo un prolungato periodo di immobilizzazione: ed un interessante esempio di questo meccanismo è rappresentato dagli studi condotti negli astronauti dove la prolungata assenza di gravità si è rivelata in grado di provocare marcate e rapide riduzioni nella massa scheletrica. Risulta quindi evidente da quanto sopra che nella donna il tipo di vita

prevalentemente sedentario conduce più facilmente alla comparsa di una osteoporosi.

Aspetti epidemiologici

Delle numerose varietà di osteoporosi attualmente note, l'osteoporosi post-menopausale rappresenta senza dubbio la forma di maggiore importanza. Questo anche e soprattutto per le implicazioni di natura sociale che essa comporta.

Emblematici sono i dati a questo proposito che emergono da accurate analisi epidemiologiche. Ad esempio è stato calcolato che al di sopra dei 60-65 anni di età circa il 25-30% delle donne bianche va incontro a fratture patologiche (41, 42). Negli Stati Uniti il numero delle pazienti affette da osteoporosi post-menopausale è stato quantizzato in più di 8 milioni: inoltre mentre negli anni '70 le fratture a carico del femore erano 197.000 circa per anno, negli anni '80 sono salite a 267.000 sempre pcr anno per cui è stato ipotizato che alla fine del secolo le fratture per anno potranno essere circa 500.000 per anno. Intuibili ed inevitabili le conseguenze sociali con una mortalità che è stata calcolata per queste pazienti nell'ordine del 15-30%, e gravi le conseguenze economiche, tanto che se negli anni '70 il costo frattura annuo era di circa mezzo miliardo, negli anni '80 è salito a 1,2 miliardi e si prevede per 5-10 miliardi per gli anni 2000 (43). Un comportamento sostanzialmente analogo, caratterizzato da un graduale aumento delle fratture del collo del femore nell'arco degli anni settanta, è stato rilevato anche in Inghilterra. I motivi di questa progressiva espansione del fenomeno sembra possano essere ricercati innanzitutto nel sensibile aumento medio della vita ed inoltre in differenti abitudini dietetiche e di vita (44). Per quanto riguarda l'Italia le prime indagini statistiche indicano in 25.000-40.000 all'anno i ricoveri ospedalieri per fratture patologiche di natura osteoporotica, con un aggravio economico stimabile in circa 80-150 miliardi di lire (45).

Fisiopatologia dell'oswoporosi post-menopausale

Complesse sono le basi fisiopatologiche responsabili della comparsa dell'osteopotosi post-menopausale: la messa a punto di raffinate metodiche di indagine e l'acquisizione di importanti informazioni ha permesso in questi ultimi anni di chiarire fondamentali aspetti patogenetici della malattia, ma altri ancora dovranno essere definitivamente risolti.

La riduzione della massa ossea, con normale conservazione del contenuto minerale del tessuto superstite rappresenta l'aspetto istologico caratteristico della osteopatia. A livello della componente corticale è presente un aumento nella porosità del tessuto osseo, con allargamento dei canali osteonici, ad espressione di un incremento dei processi di riassorbimento. non più

quindi in equilibrio con quelli di neodeposizione. Con l'evolversi della malattia si assiste ad un aumento ed ampliamento di queste lacune di riassorbimento: si ottiene così quella modificazione morfologica della corticale nota come "spongiosizzazione" della compatta. In questo modo l'osso corticale viene a perdere in spessore e resistenza. Per quanto concerne la spongiosa, le trabecole si presentano solitamente diradate ed assottigliate: nei casi gravi possono essere anche fratturate (Figura 2).

Lo stato di mineralizzazione dell'osso superstite non è, come abbiamo detto, compromesso; in particolare è assente quel tessuto osteoide non calcificato, tipico per altro delle osteomalacie. Nell'osteoporosi post-menopausale la componente cellulare, sia osteoclastica che osteoblastica, è ridotta ma non assente. Il numero degli osteoclasti può addirittura essere usato come indice di attività di riassorbimento, il cui aspetto tipico è rappresentato da una escavazione a margini netti lungo il bordo del tessuto osseo. Per mezzo della metodica della doppia marcatura con tetraciclina, sappiamo che la velocità di crescita dell'osso osteoporotico è sostanzialmente normale (46).

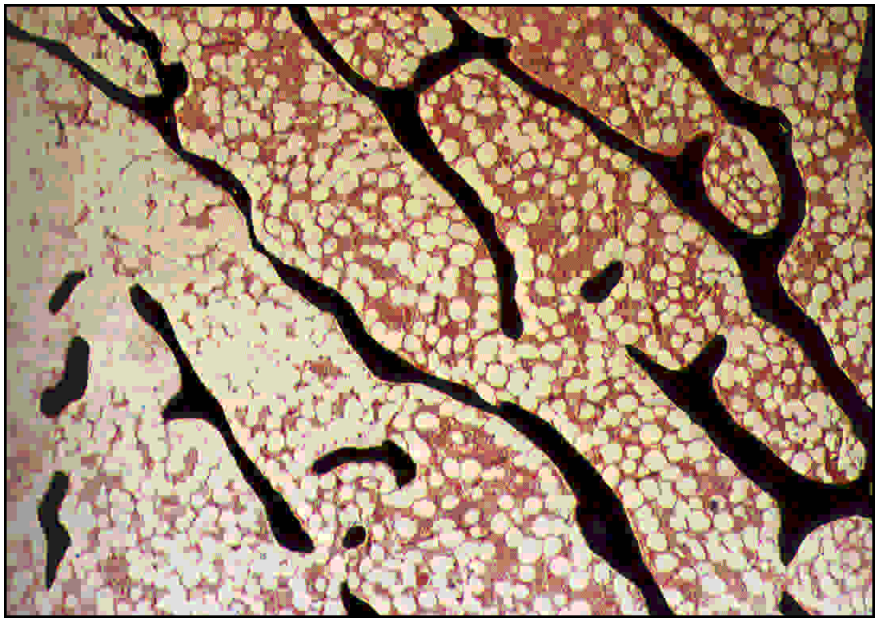


Figura 2. Quadro istologico di osteoporosi post-menopausale.

Queste essenziali indagini istoparologiche hanno portato ad urla prima ed importante considerazione fisiopatologica: vale a dire che l'osteoporosi post-menopausale è dovuta ad un eccessivo riassorbimento dell'osso.

Albright aveva in un primo tempo sostenuto l'ipotesi che la diminuzione della massa ossea fosse la conseguenza del prevalere degli ormoni antianabolici del corticosurrene sugli ormoni anabolici delle gonadi, da cui

un torpore funzionale degli osteoblasti e minore neodeposizione ossea (47). Anche se in seguito molto di questa teoria è stato rivisto. attribuendo appunto ad un iperriassorbimento osseo il ruolo patogenetico principale della malattia, fondamentale è rimasto come fattore etiologico la carenza di estrogeni, carenza che si realizza appunto in maniera critica al momento della menopausa. Ed infatti è stata rilevata, tra le altre cose, una significativa correlazione inversa fra le concentrazioni di estradiolo nel sangue ed il rapporto calcio/creatinina nelle urine, espressione quest'ultimo del grado di riassorbimento osseo (48). Inoltre se gli studi di bilancio del calcio hanno permesso di sottolineare che nelle donne osteoporotiche è presente una forte perdita di calcio con le feci, il trattamento con estrogeni si è dimostrato capace di ridurre sensibilmente le perdite fecali di calcio e riportare così, da negativo, in pareggio il bilancio del calcio.

Sappiamo che negli anziani vi è un fisiologico declino sia nell'apporto alimentare di calcio sia nell'assorbimento intestinale dello stesso: ebbene nelle donne con osteoporosi post-menopausale è stato dimostrato che il trasporto intestinale del calcio è sensibilmente compromesso, in misura senza dubbio maggiore rispetto a donne non osteoporoniche della stessa età (49). Quindi nell'osteoporosipost-menopausale alla carente assunzione di calcio alimentare si aggiunge la perdita della capacità di adattamento ad un ridotto regime dietetico di calcio per cui l'organismo per mantenere una fisiologica omeostasi calcica nel sangue e nei liquidi interstiziali deve necessariamente prelevare il calcio dallo scheletro, attraverso un aumento dei processi di riassorbimento osseo. L'incremento nell'escrezione urinaria di calcio ed idrossiprolina, espressione del catabolismo della matrice organica dell'osso, sono i segni biochimici della dissoluzione dello scheletro, soprattutto nelle forme di porosi ad alto turnover metabolico. L'impiego della cinetica del metilen-difosfonato marcato con Tc^{99m} ha permesso, oltre che di confermare, anche di sorprendere e quantificare queste fasi di accelerata decostruzione ossea (50).

Se il processo di demineralizzazione è la diretta conseguenza dell'esuberante riassorbimento osseo, punto centrale di tutto il meccanismo panogenetico rimane il carente assorbimento digestivo del calcio. E se gli estrogeni si sono rivelati in grado di arrestare la perdita di minerale osseo, favorendo in alcuni casi addirittura una certa rmstrutrurazione della massa scheletrica, la loro azione si è esplicata attraverso un sensibile miglioramento se non proprio una normalizzazione del trasporto intestinale del calcio (51). Perché quindi nell'osteoporosi post-menopausale si instaura un carente assorbimento intestinale del calcio?

Abbiamo già visto come il trasporto intestinale del calcio sia uil processo attivo alla cui regolazione partecipa soprattutto la vitamina D con i suoi metaboliti attivi. *E'* d'altra parte noto che la vitamina D come tale non è in grado di correggere nell'osneoporosi post-menopausale il difettoso assorbimento intestinale del calcio. Ebbene il dosaggio dei metabolini attivi della vitamina D ha permesso di evidenziare che nelle pazienti osteoporotiche i livelli ematici di $25OHD_3$ sono sensibilmente inferiori rispetto a quelli di donne

non osteopororiche della stessa età, a dimostrazione di una conservata idrossilazione epatica e di uno stato vitaminico D del tutto nella norma (52). Per altro con il dosaggio dell'1,25 $(OH)_2D_3$, nonostante le difficoltà ed incertezze legate alla complessa metodologia di misurazione, è stato possibile appurare che questo metabolita viene sintetizzato nell'osteoporosi posr-menopausale in misura inadeguata, per una carente 1-alfa-idrossilazione renale del $25OHD_3$. Tant'è che la somministrazione di dosi fisiologiche di 1,25 $(OH)_2$ D_3 in donne osteo porotiche comporta. oltre ad una normalizzazione dell'assorbimento intestinale del calcio, anche una riduzione dei livelli di $25OHD_3$ a dimostrazione del fatto che nell'osteoporosi post-menopausale i livelli elevati di questo metabolita sono dovuti ad una inadeguata inibizione della 25-idrossilasi epatica da parte appunto dell' 1,25 $(OH)_2$ D_3 presente in misura patologicamente ridotta (53). L'importanza della 1-alfa-idrossilazione renale della vitamina D nella porosi post-menopausale deriva anche dal fatto che il 24,25 $(OH)_2D_3$, utilizzato alle stesse dosi per lo stesso periodo di tempo dell'1,25 $(OH)_2D_3$, non è in grado di modificare positivamente il trasporto digestivo del calcio (34). E' stata a questo proposito documentata su modelli sperimentali l'efficacia di sostanze estroprogestiniche nella attività della 1-alfa-idrossilasi renale; e d'altra parte in donne fertili il massimo picco ematico di 1,25 $(OH)_2$ D_3 è risultato coincidere con il periodo ovulatorio.

In sintesi quindi possiamo ritenere che nell'osteoporosi post-menopausale gli estrogeni. direttamente oppure attraverso la mediazione dell'ormone paratiroideo. condiziìrnino in mmsura negativa la sintesi renale della 1-alfa-idrossilasi renale e di conseguenza dell'1,25 $(OH)_2$ D_3 il difettoso assorbimento intestinale clic ne deriva condiziona un bilancio del calcio negativo e. come meccanismo omeostatico. un aumento dei processi di riassorbimento osseo. Conseguenza di tutto questo è la comparsa dì uno stato di demineralizzazione ossea.

La possibilità di dosare la calcitonina nel sangue ha portato ad un ulteriore sviluppo delle conoscenze sui rapporti esistenti fra calcitonina ed osteoporosi post-menopausale ed alla formulazione di una ipotesi patogenetica per cui la malattia potrebbe essere dovuta arI un deficit di produzione calcitoninica.

Come è noto la calcitonina, prodotta dalle cellule C parafollicolari della tiroide, è un ormone ad azione ipocalcemizzante che esplica il proprio effetto a livello osseo bloccando, attraverso un'inibizione dell'attività osteoclastica, i processi di riassorbimento osseo. Va ricordato a proposito della calcitonina. come d'altra parte spesso accade in medicina. che i risultati terapeutici hanno preceduto l'impostazione teorica. Infatti l'impiego di questo ormone nell'osteoporosi post-menopausale. con risultati per altro soddisfacenti, come vedremo in seguito, sia dal punto di vista clinico che metabolico, è stato inizialmente basato sulla sua capacità di frenare il riassorbimento osseo (54). In seguito è stato documentato che i livelli di calcitonimia sono più alti negli uomini rispetto alle donne e che presentano una graduale e progressiva diminuzione con il passare degli anni (55); ed è stato evidenziato che nelle

donne con osteoporosi post-menopausale i valori di calcitonina nel sangue sono inferiori rispetto alle donne non osteoporotiche della stessa età (56). Inoltre la capacità secretoria di calcitonina. valutabile attraverso una infusione venosa di calcio, è risultata ridursi con l'età in entrambi i sessi, ma in misura più accentuata nella donna.

Ulteriori studi hanno sottolineato il ruolo protettivo della calcitonina, ad esempio nella gravidanza dove il forte aumento dell'ormone nel satigue è stato interpretato come un meccanmsmo di difesa dello scheletro materno di fronte alle aumentate esigenze dell'omeostasi calcica in questa delicata fase della vita (57). D'altra parte, per chiarire le modalità di interferenza fra estrogeni e calcitonina nel periodo post-menopausale, è stato osservato che il trattamento con estrogeni nelle donne dopo la menopausa normalizza la secrezione di calcitonina (58), così come la improvvisa cessazione della funzionalità ovarica, conseguente ad ovariectomia, è in grado di provocare una brusca diminuzione dei livelli circolanti di calcitonina immunoreattiva.

Gli estrogeni quindi, oltre ad interferire sulla sintesi renale dell'1,25 $(OH)_2D_3$ e di conseguenza sull'assorbimento intestinale del calcio, sembrano possedere un effetto protettivo sul tessuto osseo, per altro dimostrato attraverso la riduzione dell'escrezione t]rinaria di idrossiprolina (59); quest'effetto si esplicherebbe non tanto attraverso un'azione diretta, ma essendo stati dimostrati recettori specifici appunto a livello osseo quanto attraverso la mediazione della calcitonina.

In base alle modificazioni osservate a carico della escrezione urinaria di AMPe (60) e di iPTH dopo somministrazione a lungo termine con calcitonina è stato possibile prospettare l'ipotesi che l'ormone, oltre all'azione di blocco sul riassorbimento osseo, possa anche esercitare un effetto di stimolo sulle paratiroidi, grazie alle ripetute fasi ipocalcemiche, con conseguente iperpararirоidismo reattivo. Ed il miglioramento nel trasporto intestinale del calcio, sempre dopo trattamento a lungo termine con calcitonina, potrebbe quindi essere riferito a questa condizione di iperparatiroidismo reattivo, tale da esercitare un effetto di stimolo sulla produzione di 1,25 $(OH)_2D_3$, piuttosto che ad un'azione diretta della calcitonina sulla sintesi dell'1-alfa-idrossilasi renale.

Vogliamo tuttavia aggiungere che il ruolo della calcitonina nella patogenesi della osteoporosi post-menopausale è stato del tutto recentemente messo in discussione. E' stato infatti osservato che in donne con osteoporosi post-menopausale i livelli di calcitonina immunoreattiva sono più elevati rispetto a soggetti sani di controllo: in più la riserva secretoria calcitoninica, valutata dopo stimolo calcico, è risultata del tutto conservata. contrariamente a quanto accade in soggetti tiroidectomizzati (61).

In conclusione possiamo sintetizzare che nell'osteoporosi post-menopausale:

- l'insufficiente funzione ovarica rappresenta il fattore etiologico principale;
- la carenza di estrogeni condiziona una difettosa attivazione della i -alfa-idrossilasi renale e di conseguenza una deficiente sintesi di 1,25 $(OH)_2D_3$;

- l'inadeguato assorbimento intestinale del calcio condiziona la comparsa di un bilancio calcico negativo che insieme ad una minore difesa alla decostruzione ossea, per un probabile deficit nella produzione di calcitonina, porta ad un eccessivo riassorbimento scheletrico di significato omeostatico, tale da giustificare la comparsa del processo di demineralizzazione.

Aspetti clinici

Sul piano clinico il dolore osseo è l'elemento caratteristico dell'osteoporosi post-menopausale (40). Anche se può rimanere asintomatica per anni e venir casualmente evidenziata per mezzo di un esame radiologico, la malattia esordisce con una tipica sintomatologia dolorosa, localizzata alla colonna vertebrale, in particolare al tratto dorso-lombare. Il dolore, che inizialmente compare soltanto dopo sforzi fisici eccessivi, si presenta in seguito, quando l'osteoparia ha raggiunto la piena espressività. sordo e continuo e può essere drammaticamente esacerbato anche soltanto da una prolungata stazione eretta. Contrariamente a quanto accade nelle reumoartropatie, dove è più accentuato al mattino, nell'osteoporosi post-menopausale il dolore raggiunge la sua massima intensità nelle ore serali. Il riposo d'altra parte è in grado di alleviarlo almeno in urla certa misura: tuttavia una eccessiva immobilizzazione non può che svolgere un ruolo negativo nell'evolversi della malattia.

Localizzazioni della sintomatologia dolorosa alla gabbia toracica ed al bacino sono meno frequenti e solo molto di rado il dolore si estende agli arti superiori oppure inferiori, contrariamente a quanto avviene nell'osteomalacia.

Le fratture patologiche sono l'altro elemento tipico della osteopatia e ne costellano il decorso clinico. Possono interessare sia la colonna vertebrale come gli arti oppure la gabbia toracica. Nel primo caso il cedimento di un corpo vertebrale si manifesta con una brusca e drammatica acuzie dolorosa: l'insorgenza del dolore può essere spontanea, nia viene favorita da traumatismi anche minimi oppure sforzi fisici di modesta emitita: può comparire in condizioni di apparente pieno benessere oppure può sovrapporsi ad una precedente sintomatologia dolorosa; si localizza ad un preciso corpo vertebrale e solitamente si irradia alla faccia anteriore della gabbia toracica, all'addome ed al bacino.

La durata di questi epidosi dolorosi varia dalle due alle quattro settimane: risentono in modo efficace sia del riposo come delle usuali terapie analgesiche: rare sono le complicazioni di ordine neurologico, in seguito permane nella sede della frattura una spiacevole e fastidiosa dolenzia che tende ad accentuarsi con i movimenti bruschi e gli sforzi anche di lieve entità. Se il corpo vertebrale cede nella parte anteriore, la vertebra assume un aspetto cuneiforme, se si collassa la parte centrale, si presenta con un aspetto a lente biconcava e viene definita "a vertebra di pesce" (Figura 3). La comparsa di questi schiacciamenti vertebrali porta inevitabilmente alla formazione di una cifosi del rachide a grande arco, tipica degli stati avanzati della malattia, e quindi ad una progressiva diminuzione di statura. La deformità cui va incontro la colonna vertebrale condiziona anche la morfologia della gabbia to-

racica.che assume un'angolazione inclinata, così che viene gradualmente a ridursi la distanza esistente tra le ultime coste e le creste iliache: la pressione sui visceri diretta verso il basso causa distensione addominale. La perdita della fisiologica lordosi lombare può provocare una inclinazione in avanti del bacino, con relativa contrartura muscolare alle cosce, permanente posizione di flessione dell'articolazione dell'anca e rigidità alle caviglie: ne consegue una compromissione della deambulazione che diventa strusciante ed instabile, nonostante che per il divaricamermto delle gambe la base di sostegno sia più ampia.

Accanto ai crolli vertebrali. vogliamo ricordare che il quadro clinico della osteoporosi post-menopausale è costellato anche da fratture patologiche a carico dello scheletro appendicolare, radio e femore, e della gabbia toracica. In particolare le fratture del femore sono un evento assai spesso drammatico, e, come indicano al proposito specifiche indagini epidemiologiche, tali da porre in serio pericolo la vita stessa delle pazien li osteoporotich e.

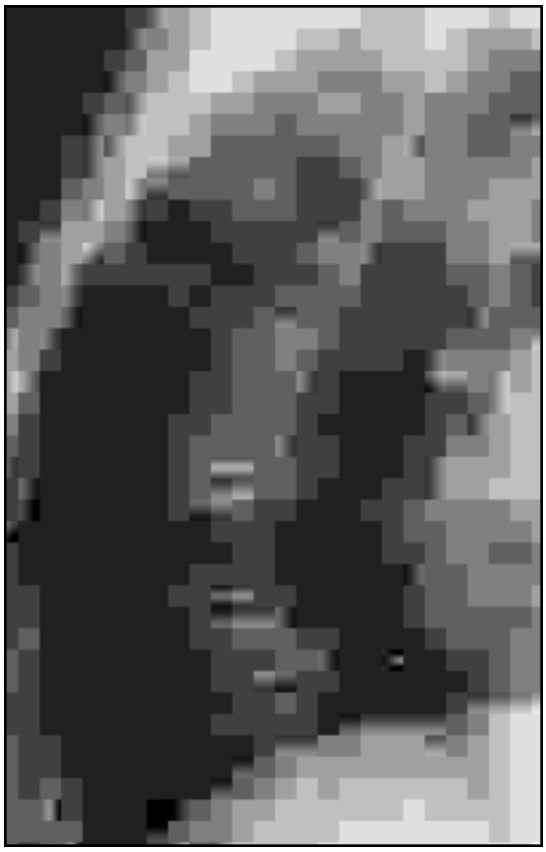


Figura 3. Tipico aspetto radiologico vertebrale di osteoporosi post-meno - pausale.

Aspetti radiologici

Insostituibile esame nella diagnosi e nel follow-up dell'osteoporosi post-menopausale è l'indagine radiologica dello scheletro. Esaminiamone i tratti essenziali. La diminuzione della massa ossea si traduce radiologicamente in una maggiore radiotrasparenza: è da sottolineare comunque il fatto che uno stato di demineralizzazione risulta evidente soltanto quando il contenuto minerale osseo si è ridotto di oltre il 30-40%.

A livello della componente spongiosa dell'osso, l'esame radiologico evidenzia strutture nitide e ben disegnate e nei punti di maggior necessità funzionale, come ad esempio a livello del collo del femore, si possono osservare grossi fasci trabecolari che si distinguono in modo netto nel contesto di una aumentata radiotrasparenza dell'osso. In alcuni casi si osservano ponti ossei trasversali che si formano con lo scopo di aumentare la capacità di resistenza del segmento scheletrico: possono essere tuttavia anche espressione di microfratture guarite.

Per quanto riguarda l'osso corticale, l'osteopatia si caratterizza per un assottigliamento, ad inizio dalla faccia endostale, delle strutture della compatta, che perde progressivamente il proprio aspetto diventando simile alla spongiosa. Nelle ossa lunghe la corticale può ridursi così tanto da essere paragonata ad un "velo di cipolla".

Le vertebre mostrano una accentuata radiotrasparenza, per una eccessiva rarefazione del tessuto spongioso; tuttavia il disegno trabecolare si presenta nitido, contrariamente a quanto accade nelle osteomalacie dove è sfumato. La corticale vertebrale, anche se assottigliata, può in alcuni casi offrire una falsa immagine di aumentata densità perchè si trova a circondare una spongiosa sensibilmente rarefatta. Comunque con la progressiva diminuzione di spessore. le limitanti somatiche vanno incontro ad un processo di cedimento: si hanno così i ricordati crolli vertebrali, localizzati preferibilmente al tratto dorsale e lombare, che fanno assumere alla vertebra l'aspetto ora a cuneo ora a lente biconcava (Figura 3). L'erniazione dei nuclei polposi all'interno dei corpi vertebrali, attraverso difetti appunto delle limitanti somatiche, dà origine alle così dette ernie cli Schmorl.

Per quanto concerne il restante scheletro, l'accentuata demineralizzazione si traduce in una diffusa cd omogenea radiotrasparenza: solo a livello delle ossa della volta cranica può occasionalmente assumere un aspetto pseudolacunare. L'esame radiologico dello scheletro permette infine tutta una serie di misurazioni, ad esempio a carico dell'osso corticale oppure l'indice vertebrale e del collo femorale, che consentono di ottenere una quantizzazione del processo demineralizzante.

Norme di profilassi

Prima di affrontare specificatamente il trattamento farmacologico dell'osteoporosi post-menopausale, credo sia opportuno ricordare che è essenziale l'attuazione di opportune norme profilattiche soprattutto in quelle don-

ne più esposte al rischio di sviluppare una osteoporosi. Innanzitutto la dieta. E' necessaria una alimentazione varia e completa, contenente elevate quantità di calcio. perchè, come abbiamo visto, negli anziani è comune un'insufficiente assunzione di calcio. I cibi più indicati sono i latticini (latte e formaggi), le uova, la carne, i vegetali in particolare a foglie verdi, il pesce. E' opportuno comunque, prima di consigliare una dieta ipercalcica, escludere la presenza non tanto di una ipercalcemia, assai rara nell'osteoporosi, quanto di una ipercalciuria od ancor di più di una nefrolitiasi. In ogni caso sarà necessario invitare i pazienti ad assumere una maggiore quantità d'acqua, per mantenere così elevato il volume urinario. Altre situazioni che possono potenzialmente indurre ipercalcemia e che devono essere escluse sono: una condizione di prolungata permanenza a letto, la sarcoidosi, l'ipervitaminosi D, l'iperparatiroidismo primitivo, il mieloma multiplo, le osteolisi neoplastiche.

Nell'eventualità sia difficoltoso attuare una dieta equilibrata, si può ricorrere ad una supplementazione calcica di tipo farmacologico. Sono usualmente impiegati prodotti a base di sali di calcio (gluconato di calcio. lattato di calcio): il dosaggio medio è di circa 1 gr. al dì. Riteniamo che la terapia calcica possa offrire i suoi massimi risultati nell'ambito della prevenzione della osteoporosi post-menopausale: più incerti sono i risultati strettamente terapeutici, anche se sono state riportate riduzioni della calciuria e della idrossiprolinuria espressione di un blocco del riassorbimento osseo, dopo 2 mesi di calcioterapia (3). Secondo alcuni Autori è preferihile che la somministra zione di calcio avvenga la sera in un'unica dose: così facendo si assiste infatti ad una riduzione del rapporto calcio/creatinina nelle urine che di solito aumenta proprio nelle ore notturne (62).

Studi clinici e bioptici hanno inoltre evidenziato la capacità della calcioterapia, in questo caso praticata per via venosa, di migliorare il quadro sintomatologico e soprattutto di stimolare la neoapposizione ossea e ridurre i processi di rimaneggiamento, probabilmente attraverso la partecipazione della calcitonina la cui secrezione verrebbe ad essere stimolata dalla passeggera ipercalcemia (63). Ricerche più recenti non hanno comunque confermato tutto ciò ed hanno sottolineato che il turnover osseo non viene modificato dall'infusione di calcio (64). Miglioramento della sintomatologia dolorosa e riduzione delle fratture spontanee vertebrali sono stati osservati anche dopo la somministrazione alternata di calcio (8-15 mg/Kg al dì) e fosfato (5-10 mg/Kg al dì) per via venosa: ciò sarebbe dovuto con tutta probabilità ad un incremento della massa ossea (65).

Abbiamo già ricordato in precedenza come la riduzione dell'attività fisica sia un importante fattore di rischio nell'osteoporosi post-menopausale. Ebbene, sia come prevenzione sia come provvedimento terapeutico vero e proprio, è assolutamente necessario ripristinare una quotidiana attività fisica. Non è possibile stabilire con precisione quanto esercizio fisico sia necessario per mantenere il più costante possibile la massa ossea. Riteniamo comunque che possa essere utile come programma di attività fisica quotidiana almeno una passeggiata di 30 minuti, così da consentire anche l'esposizione della cu-

te alla luce solare.

Di primaria importanza devono essere inoltre e considerati alcuni esercizi di fisioterapia, specificatamente rivolti al mantenimento del trofismo muscolare ed osseo della colonna vertebrale, ad esempio portare, in posizione supina con le gambe distese, entrambe le ginocchia al petto e tornare successivamente alla posizione di partenza; ancora in posizione supina, portare ora un ginocchio ora l'altro verso il petto e stendere con forza l'altra gamba cercando di appiattire la superficie flessoria; sempre in posizione supina, con le ginocchia piegate e la pianta dei piedi appoggiata al pavimento, cercare di appiattire la schiena contraendo i muscoli addominali oppure alzare alternativamente ora un piede ora l'altro fino a 15-20 cm. da terra tenendo disteso il ginocchio: infine in posizione seduta inspirare e cercare dì avvicinare le scapole ed in piedi con la schiena appoggiata alla parete, premere le spalle e la nuca alla parete stessa

Trattamento del dolore acuto vertebrale

Il trattamento farmacologico dell'osteoporosi post-menopausale deve necessariamente comprendere il trattamenio delle complicazioni vertebrali. Esse sono dovute, come abbiamo visto, a fratture del corpo vertebrale e sono estremamente dolorose. Sono comunque destinate, in un tempo più o meno lungo, alla guarigione. Il primo obbiettivo terapeutico in presenza di una frattura vertebrale è la riduzione della sintomatologia dolorosa. La paziente deve essere innanzitutto tenuta a letto, in posizione supina ed orizzontale per evitare alla colonna qualsiasi stress meccanico; in alcuni casi viene preferita alla posizione su un fianco con modica flessione degli arti inferiori. Il piano del letto deve essere rigido per impedire una flessione spinale.)urante il periodo di riposo a letto sono raccomandabili esercizi di respirazione profonda.

Analgesici e miorilassanti sono i farmaci di scelta in questa fase: dall'indometacina all'ibuprofene, al naproxene. al diclofenac, al piroxicam, dal paracetamolo al suprofene, alla difenidramina, dal pridinolo alla tiocolchinoside. Soltanto in casi assai impegnativi si può ricorrere agli oppiacei. Una volta che il dolore acuto comincia a ridursi, il paziente può iniziare a girarsi nel letto (in media una-due settimane dopo l'episodio traumatico) e successivamente ad alzarsi. Con la regressione della sinto matologia dolorosa, deve essere gradualmente potenziata anche la mobilizzazione. Può risultare utile in questo periodo ricorrere ad apparecchi ortopedici rigidi o semi-rigidi, in grado di indurre una iperestensione toraco-lombare e diminuire La pressione sul corpo vertebrale fratturato. Questi corsetti dovrebbero essere indossati soltanto quando il paziente è in posizione eretta mentre non è necessario impiegarli a letto: successivamente, con il miglioramento del quadro clinico, dovrebbero essere abbandonati ed utilizzati soltanto quando si prevedono eccessivi stress meccanici (ad esempio lunghi viaggi in treno oppure in automobile).

In linea di massima. una volta superato l'episodio acuto non riteniamo necessario l'utilizzo di corsetti ortopedici: questo tipo di valutazione va sen-

za dubbio fatta paziente per paziente, tuttavia la presenza di un tutore rigido oppure semirigido riducendo sensibilmente tutti i movimenti del rachide, esercita effetto negativo sul trofismo sia osseo che muscolare. Il bastone può fornire un ulteriore supporto e facilitare così la mobilizzazione che va, come abbiamo detto, gradualmente incrementata. In questa ottica vanno visti i ricordati esercizi di fisioterapia che potenziano la muscolatura paravertebrale e riducono le forze flessorie deformanti sulla colonna vertebrale. Dopo circa 60-90 giorni l'episodio traumatico si deve considerare del tutto concluso anche se può residuare in alcuni casi per un lungo periodo di tempo una certa dolenzia dorsale: la paziente può così riprendere normalmente il tipo di vita che conduceva in precedenza

Nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale il fine terapeutico da perseguire deve essere quello di migliorare il contenuto minerale dello scheletro o quanto meno di contenere l'evoluzione del processo di demineralizzazione cercando di mantenere così invariata nel tempo l'entità della massa ossea. Per ottenere questo è quindi necessario utilizzare farmaci che siano in grado da una parte di normalizzare il trasporto intestinale del calcio e dall'altra di bloccare i processi di riassorbimento.

Trattamento con 1,25-diidrossicolecalciferolo

Come abbiamo visto in precedenza l'1,25 $(OH)_2$ D_3 è il metabolita finale della vitamina D implicato direttamente nella regolazione dell'assorbimento intestinale del calcio. I risultati ottenuti con l'1,25 $(OH)_2$ D_3 (calcitriolo) nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale sono assai interessanti. Utilizzando dosaggi di 0,5-0,75 μgr al dì per la durata di oltre un anno è stata rilevata innanzi tutto la riduzione di oltre il 50% nel numero delle fratture vertebrali per anno: inoltre, per mezzo di studi istomorfometrici, è stato possibile osservare un aumento del volume osseo ed un sensibile incremento nelle guarigioni delle microfratture, fenomeni riconducibili ad una attivazione o stimolazioiie della neoformazione ossea (66, 67).

In una vasta casistica di oltre un centinaio di donne affette da osteoporosi post-menopausale, diagnosi confermata istologicamente per mezzo di una agobiopsia ossea della cresta iliaca, abbiamo potuto osservare personalmente gli effetti di un trattamento a lungo termine con 1,25 $(OH)_2$ D_3. Il calcitriolo è stato impiegato a dosi fisiologiche, 1 μgr al dì per via orale in due somministrazioni, per un periodo variabile da sei mesi ad oltre quattro anni, senza alcuna supplementazione calcica nella dieta (68). Da un punto di vista metabolico. abbiamo potuto rilevare innanzi tutto una rapida normalizzazione dell'assorbimento calcico intestinale (Fig. 4); già dopo due mesi di trattamento la frazione circolante della dose assorbita (fx) è risultata entro il range di normalità, per rimanervi in seguito per tutto il periodo in cui è proseguita la somministrazione del metabolita della vitamina D. Il migliorato trasporto digestivo del calcio ha comportato un aumento dei valori della calcemia, per

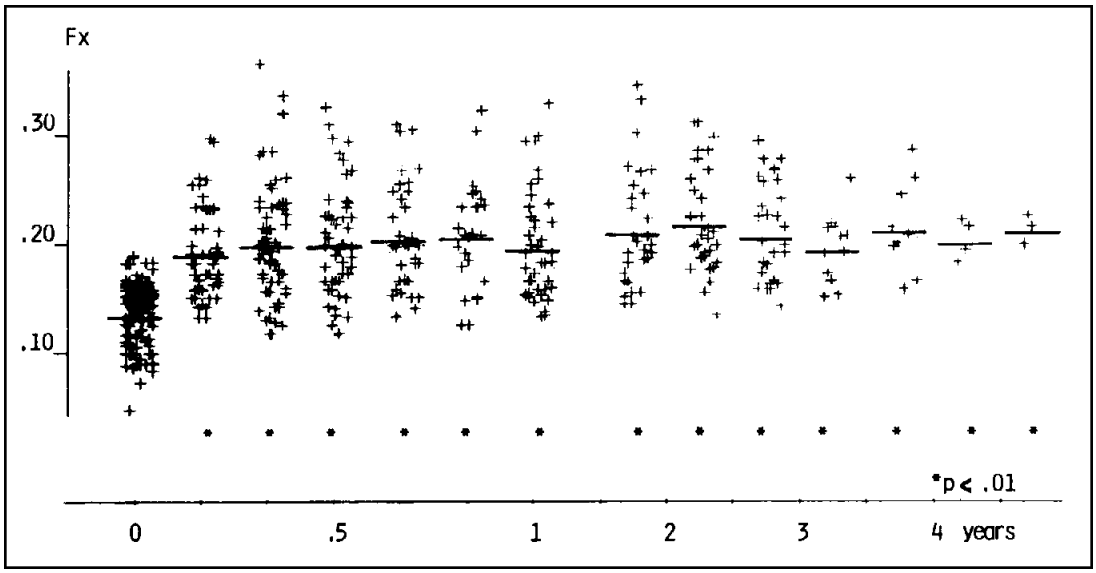


Figura 4. Comportamento dell'assorbimento intestinale del calcio, espresso come frazione circolante della dose assorbita (fx), in pazienti affette da osteoporosi post-menopausale in trattamento con 1,25(OH)$_2$D$_3$.

altro di modesta entità: mai sono stati osservati pericolosi episodi di ipercalcemia. Questo in netto contrasto con quanto rilevato da altri Autori, nei cui trials era per altro prevista una supplementazione di calcio nella dieta. Un sensibile aumento è invece stato osservato per quanto riguarda la escrezione urinaria di calcio (Fig. 5).

Infatti già dopo pochi mesi di 1,25 (OH)$_2$ 1)3 la calciuria ha subito un incremento sratìstìcanlente significativo e tale è rimasto anche nel proseguo del trattamento: analogo è risultato il comportamento del rapporto calcio/creatinina nelle urine. Ad onta di una costante ipercalciuria non abbiamo mai notato alterazioni nei parametri di funzionalità renale nè tantomeno la comparsa di calcoli renali.

Anche se l'1,25 (OH)$_2$ D$_3$ è in grado come abbiamo visto di stimolare in una certa misura i processi di riassorbimento osseo, riteniamo che la patogenesi di questo aumento nell escrezione urinaria di calcio debba essere esclusivamente riferita all'azione del metabolita sul trasporto intestinale del calcio. Infatti durante tutto il periodo del trattamento. l'escrezione urinaria di idrossiprolina fedele indice del catabolismo osseo, non ha subito alcuna modificazione (Figura 6) mentre una correlazione statisticamente significativa è emersa altresì tra l'assorbimento calcico intestinale e la sua escrezione con le urine (Figura 7).

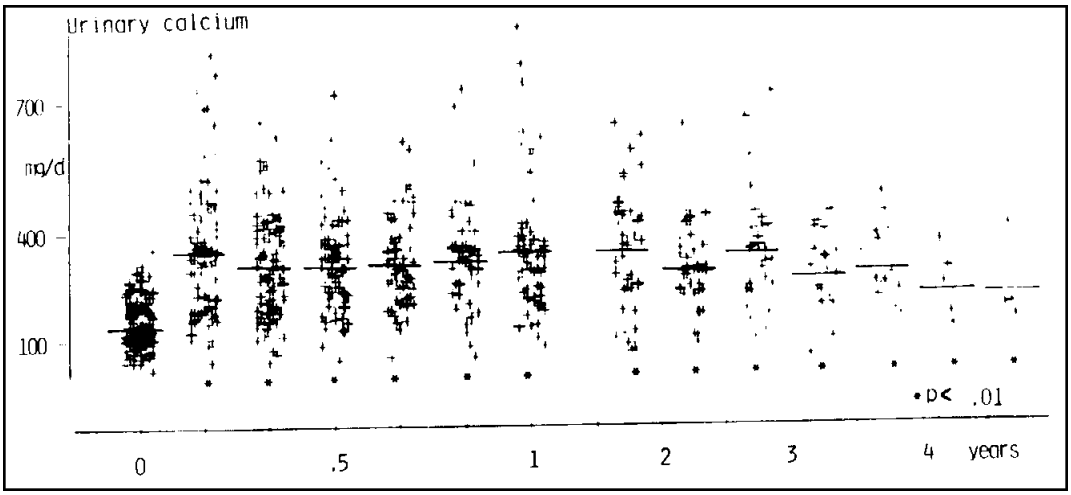


Figura 5. Comportamento dell'escrezione di calcio nelle urine delle 24 ore in pazienti affette da osteoporosi post-menopausale in trattamento con 1,25(OH)$_2$D$_3$.

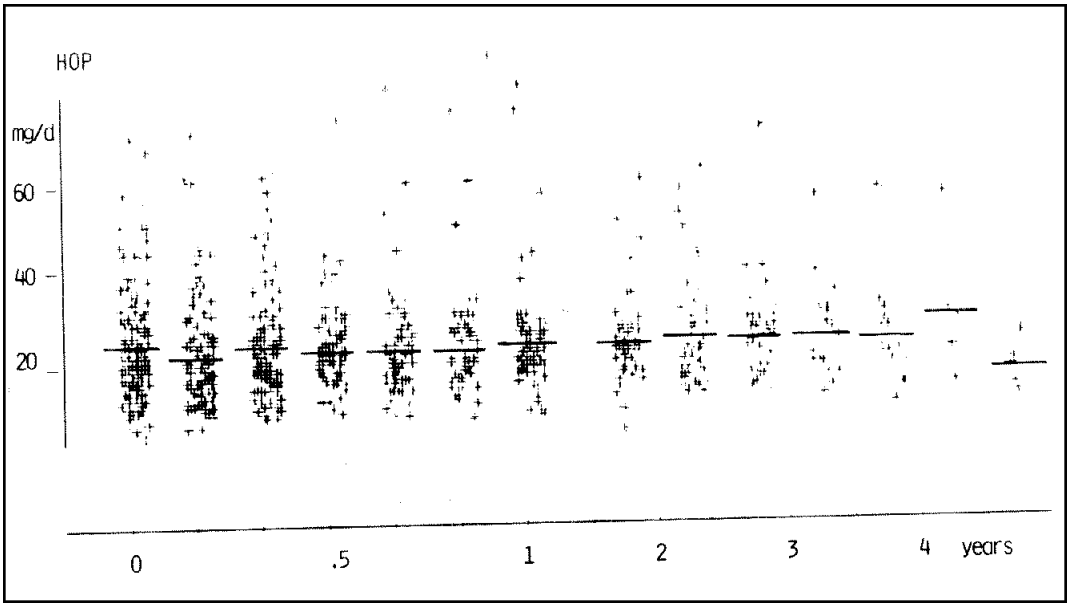


Figura 6. Comportamento dell'escrezione urinaria di idrossiprolina nelle urine delle 24 ore in pazienti affette da osteoporosi post-menopausale in trattamento con 1,25(OH)$_2$D$_3$.

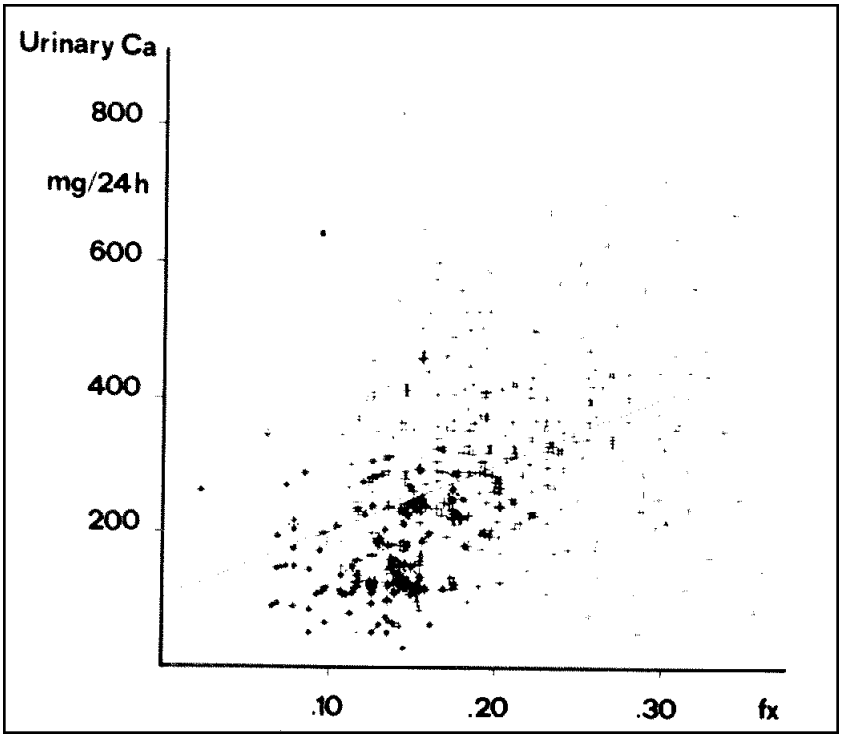


Figura 7. Correlazione statisticamente significativa tra l'assorbimento intestinale del calcio (fx) e l'escrezione urinaria di calcio in pazienti osteoporotiche in trattamento con 1,25(OH)$_2$D$_3$.

Durante la somministrazione di 1,25 (OH)2 D$_3$ abbiamo osservato, accanto ad un aumento dell'escrezione urinaria di fosfato, una riduzione del rapporto urinario AMPc/Cr, che, come è noto, esprime il grado di funzionalità paratiroidea. Quest'ultimo aspetto va messo in relazione ad una condizione di soppressione paratiroidea, conseguente all'aumento dei valori calcemici, e deve essere interpretato favorevolmente dal momento che si può ottenere così una diminuzione del riassorbimento osseo (Figura 8).

Il comportamento dei metaboliti della vitamina D nel corso del trattamento con calcitriolo ha fornito una ulteriore giustificazione al razionale dell'impiego dell'1,25 (OH)2 D$_3$ nell'osteoporosi posr-menopausale. Infatti nelle nostre pazienti in condizioni basali i valori di 25OHD$_3$ erano mediamente alti e quelli dell'1,25 (OH)$_2$ D$_3$ mediamente bassi: con la somministrazione del metabolira abbiamo assistito ad un aumento dell'1,25 (OH)2 D$_3$ e soprattutto ad una diminuzione dcl 25OHD$_3$ (69). Tutto questo a dimostrazione del fatto che la produzione di 25OHD$_3$ è realmente inibita anche nell'uomo dai livelli di 1,25 (OH)$_2$ D$_3$ (6).

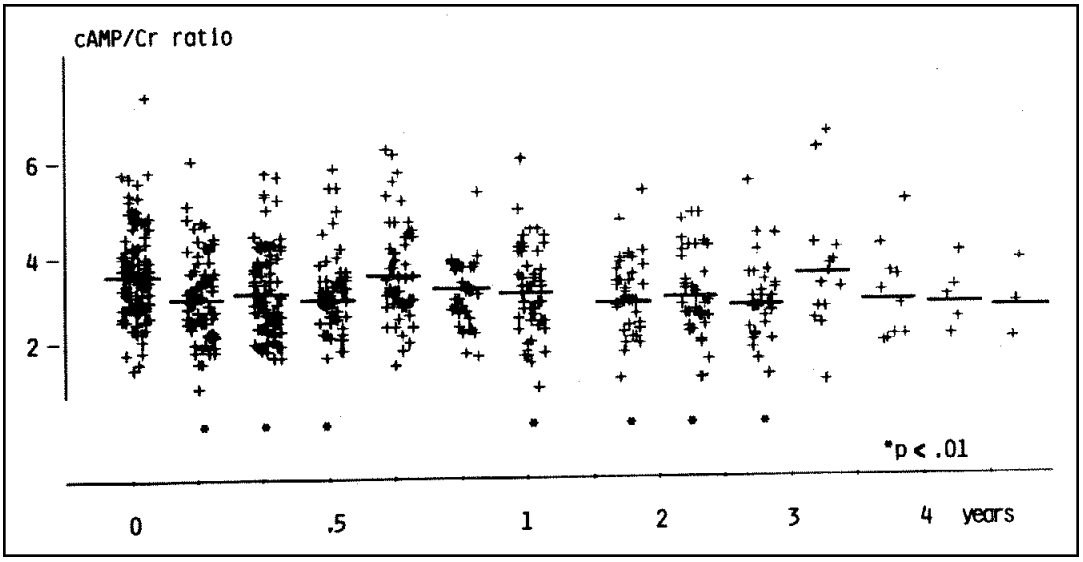


Figura 8. Comportamento dell'escrezione urinaria di AMPc (espressa con il rapporto con la creatininuria) in pazienti affette da osteoporosi post-menopausale in trattamento con 1,25 $(OH)_2D_3$.

Di assoluto interesse sono i risultati emersi dallo studio della osteocalcina (BGP). Questa proteina, contenente tre residui di acido gamma-aminocarbossiglutammico, si ritiene prodotta dagli osteoblasti e può essere dosata con metodo radioimmunologico nel sangue periferico. E' attualmente ritenuta più che un indice di turnover in senso generale, espressione della specifica attività della componente cellulare osteobiastica e quindi della neoformazione ossea. Ebbene nelle nostre pazienti osteopororiche i livelli di BGP in condizioni basali erano più bassi rispetto a quelli di soggetti sani di pari età presi come controllo: e sono andati successivamente, nel corso del trattamento con 1,25 $(OH)_2$ D_3 incontro ad un costante e graduale aumento (Fig. 9). L'interpretazione di questi risultati lascia prospertare l'ipotesi che nell'osteoporosi post-menopausale si realizzi una inadeguata stimolazione osteoblastica come conseguenza di una carente sintesi di 1,25 $(OH)_2$ D_3. In ogni caso la somministrazione del metabolita. a dosaggi fisiologici, si rivela in grado di liberare gli osteoblasti da una condizione come di torpore funzionale e di stimolare non tanto, come si riteneva, i processi di riassorbimento quanto quelli di neodeposizione (68).

Un giudizio altrettanto soddisfacente può essere tratto dlai risultati ottenuti dalla densitometria ossea e dalla valutazione delle fratture patologiche vertebrali. Infatti abbiamo potuto rilevare durante la somministrazione di 1,25 $(OH)_2$ D_3 un sensibile aumento del contenuto minerale osseo, che ha

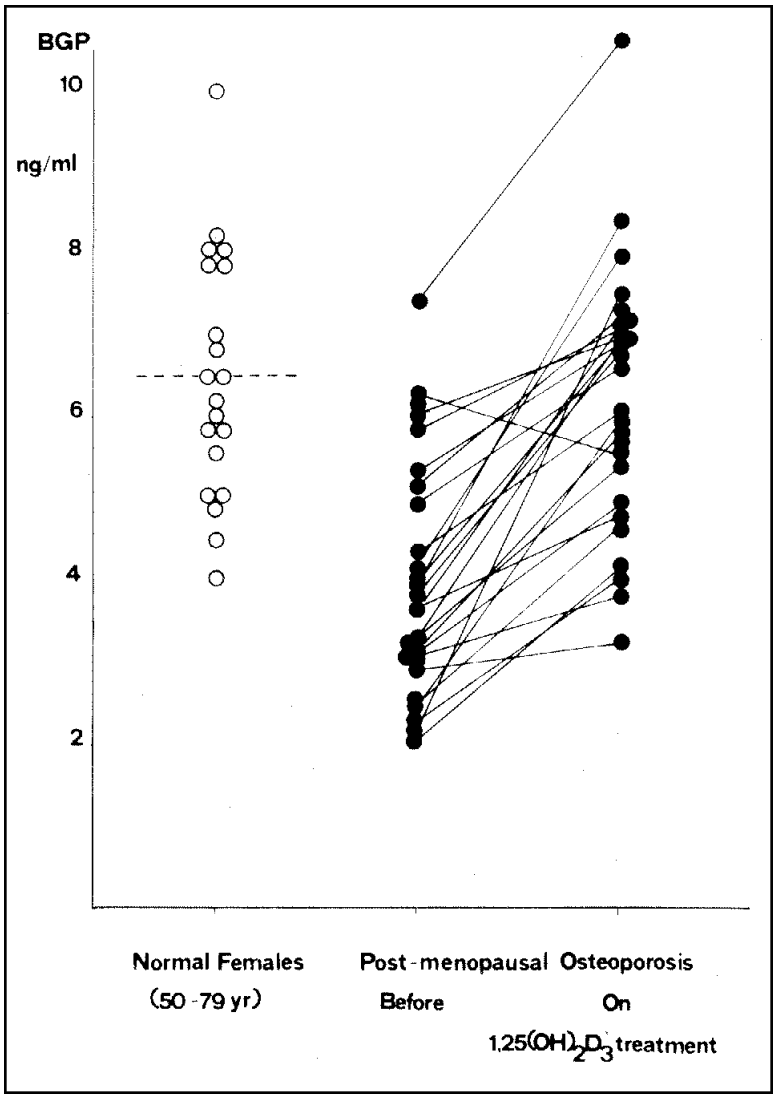


Figura 9. Comportamento della osteocalcina (BGP) in pazienti con osteopo - rosi post-menopausale prima e durante trattamento con 1,25(OH)$_2$D$_3$. A si - nistra sono riportati valori di osteocalcina di soggetti sani di pari età.

raggiunto dopo dieci mesi di tratta- niento anche l'evidenza statistica (Figura 10)). ed una drammatica riduzione del numero annuo delle fratture patologiche vertebrali. Le pazienti del nostro studio presentavano infine una notevole riduzione della sintomatologia dolorosa ossea e, dove compromessa. anche una graduale ripresa della motilità.

Altri Autori riportano in verità risultati meno positivi con l'impiego dell'1,25 $(OH)_2$ D_3 (70). In questi studi, dove non emergono sostanziali modificazioni metaboliche, dove la sintomatologia dolorosa rimane invariata ed il contenuto minerale osseo va incontro ad una ulteriore e costante diminuzione, si deve tener conto tuttavia di alcuni fatti: che la casistica, per altro scarsa, non sembra essere adeguatamente selezionata per mezzo di una agobiopsia ossea della cresta iliaca, così da includere soltanto donne con osteoporosi post-menopausale (e non per esempio con osteomalacia oppure spondiloartrosi); e che soprattutto il dosaggio impiegato è di molto inferiore, 0,25 µgr al dì, rispetto a quello con cui sono stati ottenuti i risultati di cui sopra. In effetti noi stessi, in uno studio a doppio cieco sempre in donne osteoporotiche, abbiamo utilizzato il calcitriolo alla dose di 0,5 µgr al dì e le modificazioni metaboliche e strumentali nei confronti del dosaggio di 1 µgr al dì sono state senza dubbio inferiori. A questo proposito per ottenere effetti positivi sul contenuto minerale dello scheletro utilizzando dosaggi di 0,25 µgr al dì è stata prospettata l'associazione del calcitriolo con calcio ed ormoni (71).

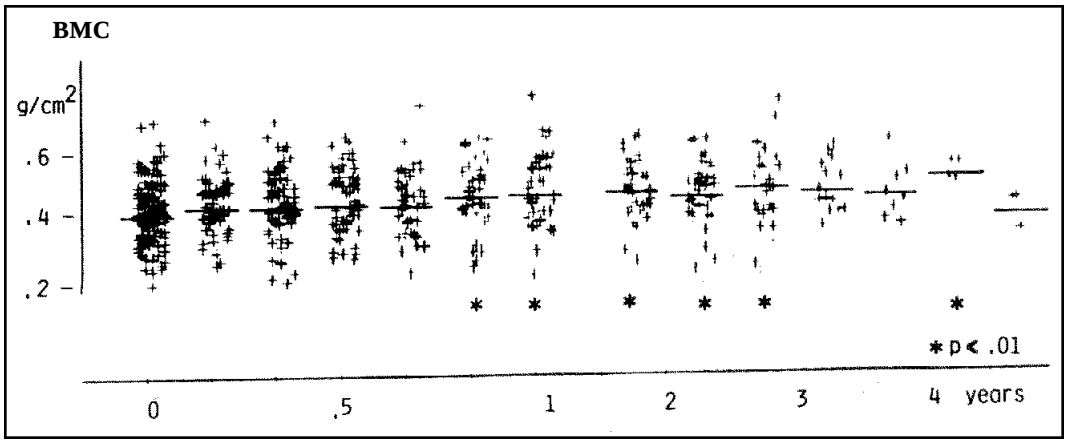


Figura 10. Modificazini del contenuto minerale osseo (BMC) in pazienti affette da osteoporosi post-menopausale in trattamento con 1,25 $(OH)_2D_3$.

Alla luce oli quanto detto, sia per l'efficacia dimostrata sia per la tollerabilità e la facilità oli somministrazione, l'1 25 $(OH)_2$ D_3 si propone nell'osteoporosi come una vera e propria terapia sostitutiva: e deve essere considerato farmaco di scelta in quelle forme oli porosi a basso turnover caratterizzate da un carente trasporto calcico intestinale. Il dosaggio ottimale è a nostro avviso di 1 µgr al dì, preferibilinene in due somministrazioni giornaliere, da proseguire anche per lunghi periodi di tempo. Il trattamento deve essere monitorato con periodici controlli della calcemia, della calciuria e della funzionalità renale, per evitare l'eventuale comparsa di pericolosi episodi di ipercalcemia oppure di calcolosi renale.

Trattamento con calcitonina

La calcironina trova il suo razionale terapeutico nell'osteoporosi post-menopausale in tutta una serie di considerazioni fisiopatologiche, cui abbiamo in precedenza accennato, che possono essere sintetizzate nella capacità dell'ormone di inibire i processi di riassorbimento osseo attraverso una azione a livello cellulare osseo, a carico sia degli osteoclasti ma anche degli osteoblasti, nel tentativo di riportare un equilibrio fisiologico tra la fase di neodeposizione e quella di decostruzione. L'impiego nella calcitonina è da preferirsi in quelle forme di porosi post-menopausale ad alto turnover, dove appunto il riassorbimento osseo è aumentato in senso assoluto; ma può essere utilizzata anche quando i valori di turnover metabolico sono nella norma, soprattutto se la malattia si caratterizza per una intensa sintomatologia dolorosa.

La prima calcitonina ad essere utilizzata è stata quella porcina; quindi è stata la volta di quella di salmone e successivamente della sintetica umana e dell'analogo aminosuberico della calcitonina di anguilla.

Dal punto di vista strutturale la calcitonina porcina, di salmone ed umana hanno una conformazione chimica simile: la catena polipepridica è formata da 32 aminoacidi e presenta all'estremo amino-terminale un ponte disolfurico tra i residui di cisteina 1-7 ed all'estremo carbossilico-terminale la prolinamide. Soltanto nove aminoacidi occupano in queste calcitonine la stessa posizione: in più la calcitonina di salmone differisce da quella porcina per 19 aminoacidi e da quella umana per 16 aminoacidi (3).

L'analogo aminosuberico della calcitonina di anguilla, noto come carbocalcitonina, è invece caratterizzato dalla presenza dell'acido alfa-ami-nosuberico al posto delle due molecole di L-cisteina nelle posizioni 1 e 7, e dalla sostituzione del legame S-S del peptide naturale con un ponte etilenico (72). Questa diversità strutturale, oltre a garantire alla molecola una maggiore resistenza e stabilità, ha per così dire infranto il dogma che per l'effetto biologico della calcitonina fosse indispensabile l'integrità del legame S-S in posizione 1-7. Infatti la carbocalcitonina ha dimostrato nell'animale una potenza ipocalcemica del tutto simile alle altre calcitonine naturali: e noi stessi abbiamo potuto documentare anche nell'uomo che la sua attività biologica è sovrapponibile a quella della calcitonina di salmone ed umana (73). Fin dalle sue prime applicazioni la calcitonina si è rivelata in grado di ridurre il turnover metabolico dello scheletro, attraverso ora la diminuzione dell'escrezione urinaria di calcio e di idrossiprolina, ora positivizzando il bilancio del calcio (74) ora modificando specifici indici istomorfometrici come l'osteolisi periosteocitaria.

La messa a punto di metodiche radioisotopiche quali la cinetica del radiocalcio oppure la ritenzione corporea totale (WBR) del metilen-difosfonato marcato con tecnezio ^{99m} ha reso possibile ottenere una precisa quantizzazione delle capacità della calcitonina di inibire il rimodellamento osseo. Infatti in donne osteoporotiche trattate con calcitonina sia di salmone come umana

abbiamo potuto rilevare una riduzione sia del pool del calcio prontamente scambiabile sia del fractional turnover rate (k) a dimostrazione di una diminuzione del rimaneggiamento osseo (54, 75).

Ed ancora più recentemente utilizzanolo calcitonina sintetica umana per un periodo di sei mesi, è stato possibile osservare una riduzione statisticamente significativa della ritenzione corporea totale (WBR) del MDP-Tc^{99m} (76) (Fig. 11). Questa diminuzione è avvenuta non soltanto quando la WBR in condizioni basali era elevata in senso assoluto, espressione di una

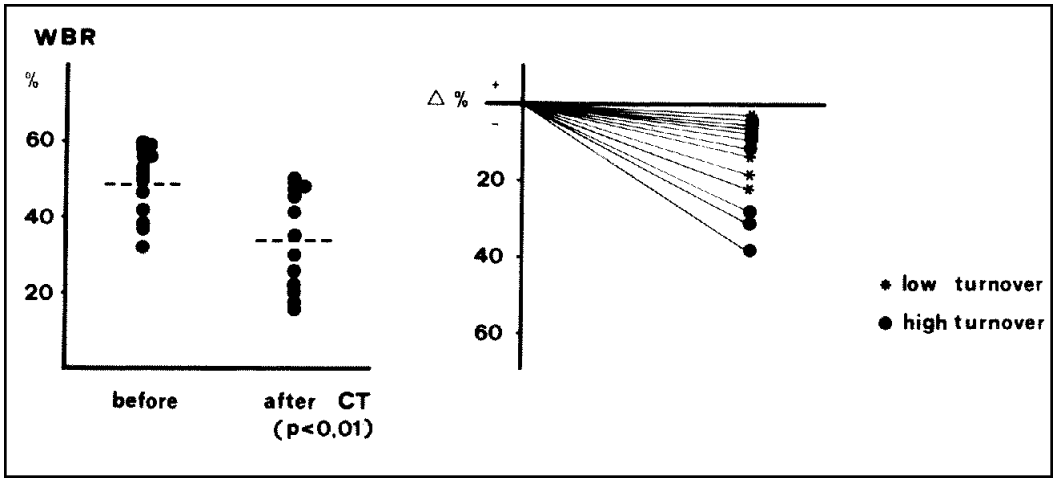


Figura 11. Riduzione della ritenzione corporea totale (WBR) del MDP-Tc^{99m} dopo un trattamento con calcitonina in pazienti con osteoporosi post-menopausale a basso ed elevato turnover.

porosi ad alto turnover, ma anche quando non superava il range di normalità. Presumibilmente in questi casi la fase di riassorbimenro osseo, pur non aumentata come valore assoluto, lo era almeno in modo relativo perché non più in equilibrio con una torpida e ridotta fase di neodeposizione ossea, per cui erano ancora predominanti i processi di decostruzione ossea. Questi dati hanno avuto numerose conferme sia di ordine clinico ma soprattutto metabolico. Deve essere tuttavia sottolineato il fatto che gli effetti della calcironina sono particolarmente evidenti proprio in quelle osteoporosi ad alto turnover che decorrono dal lato clinico con forte dolore e precoci fratture.

Un altro aspetto meritevole di interesse emerso nel corso di trattamenti con calcitonina a lungo termine è l'aumento dell'assorbimento intestinale del calcio. Abbiamo infatti potuto constatare dopo sei mesi di terapia con calcitonina di salmone un incremento statisticamente significativo del

trasporto digestivo dello ione che, come abbiamo già detto, è tipicamente diminuito nelle donne osteoporotiche (76, 46) (Figura 12). Non è attualmente nota un'azione diretta della calcironina a livello intestinale: d'altra parte sono stati riscontrati in queste pazienti crescenti valori di escrezione urinaria di AMPc, a dimostrazione di un aumentato stato di funzionalità paratiroidea (77, 60) (Figura 13). Non è ipotizzabile che la calcitonina aumenti di per sè la produzione di AMPc a livello renale: infatti abbiamo anche personalmente potuto rilevare che la fosfaturia da calcitonina non è accompagnata da aumento di produzione di AMPc se non dopo alcune ore dall'infusione, a dimostrazione di un "rebound" delle ghiandole paratiroidi. Bisogna quindi concludere che la pur lieve ipocalcemia indotta dalla calcitonina è in grado

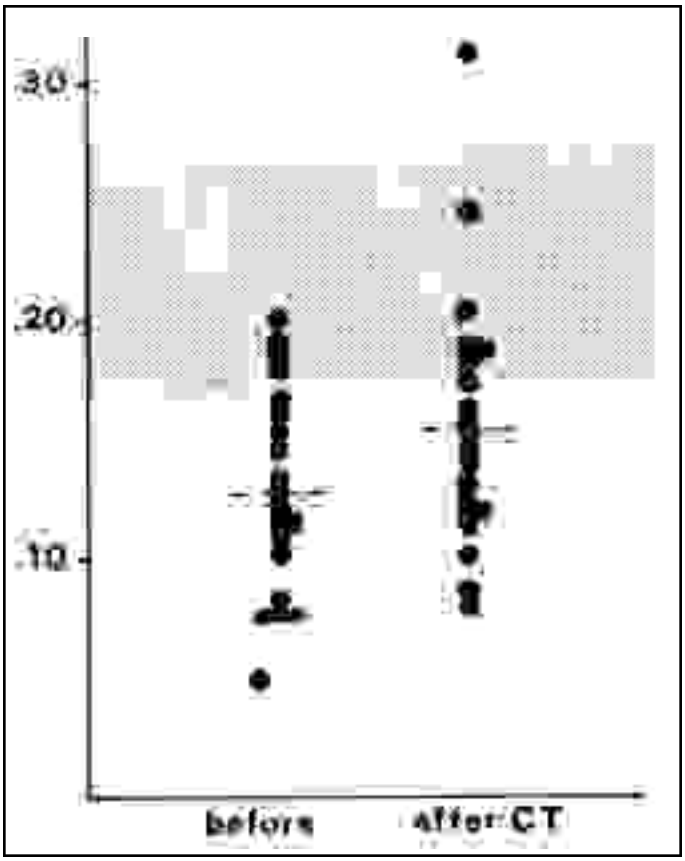


Figura 12. Incremento dell'assorbimento intestinale del calcio (fx) dopo trattamento con calcitonina in pazienti con osteoporosi post-menopausale.

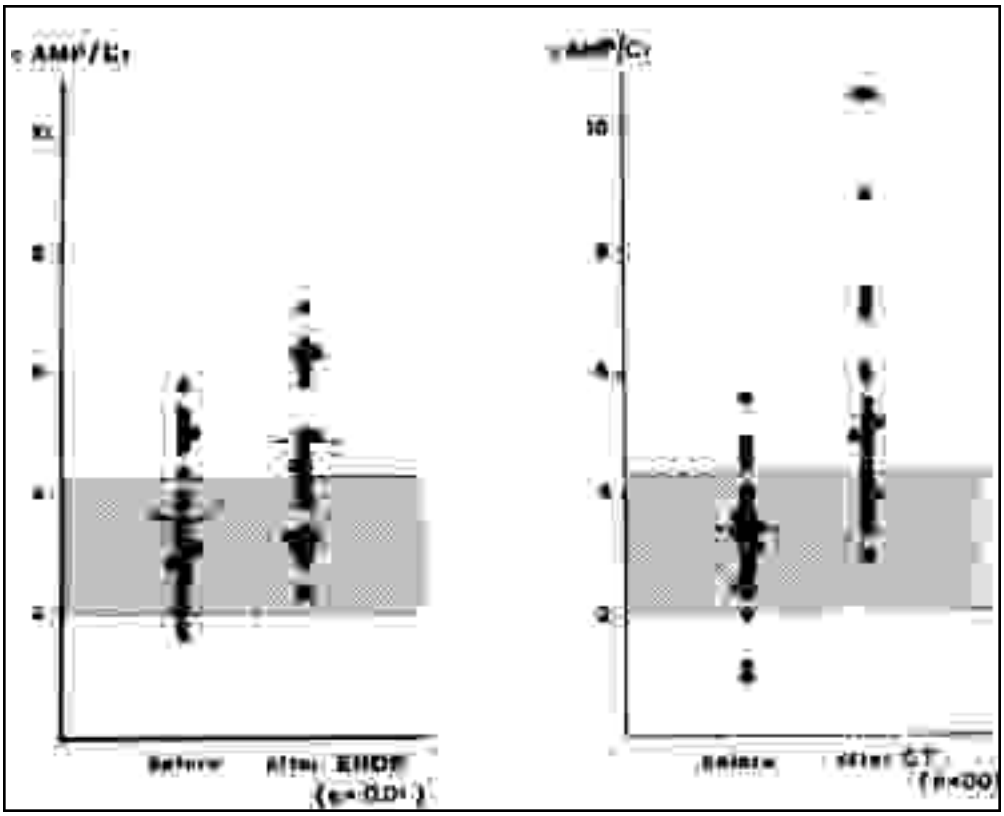


Figura 13. Modificazioni dell'escrezione urinaria AMPc (espressa con il rapporto con la creatininuria) in pazienti con osteoporosi post-menopausale trattate con eti - dronato sodico (a sinistra) e calcitonina (a destra).

di esercitare una cronica sollecitazione delle ghiandole paratiroidi con conseguente iperparatiroidismo reattivo. Questi risultati sono stati confermati sia per quanto riguarda l'autuento dei valori dcl PTH immnunoreattivo sia per quanto concerne l'aumento dell'assorbimento calcico intestinale anche da altri Autori (78, 79, 80).

L'iperparatiroidismo secondario può quindi giustificare l'azione di stimolo sulla 1-alfa-idrossilasi renale ed in definitiva il benefico effetto della calcitonina sul trasporto intestinale del calcio. Il meccanismo patogenetico che riassume il razionale del trattamento calcitoninico nell'osteoporosi post-menopausale è indicato nella figura 14.

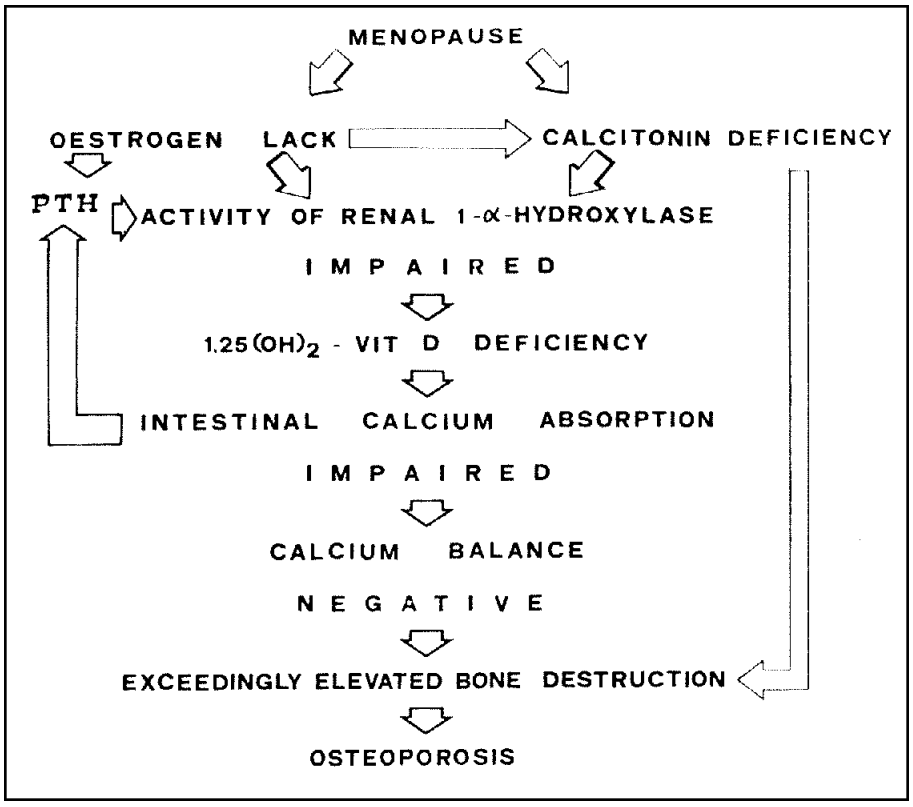


Figura 14. Schema del razionale terapeutico della calcitonina nell'osteopo - rosi post-menopausale.

Dal punto di vista istologico non sono disponibili in letteratura studi da cui emerga chiaramente un effetto positivo della calcitonina sul volume osseo oppure sul diametro trabecolare: tuttavia viene segnalata dopo terapia calcitoninica la modificazione della formula osteociraria, a dimostrazione di una stimolazione dell'attività osteoblastica perilacunare (81), oppure la riduzione delle superfici di riassorbimento osseo (80), ed anche, in questo caso però con l'aggiunta di fosfato per via orale, l'aumento del volume trabecolare e delle superfici di neodeposizione.

Per quanto riguarda gli effetti dell'ormone sul contenuto minerale osseo, è stato dimostrato un aumento di massa dopo un anno di trattamento per mezzo dell'analisi di attivazione neutronica *in vivo* (78). Positivi risultati sono stati ottenuti anche utilizzando la densitometria fotonica sia a livello periferico, con misurazioni a livello del radio distale (77). sia a livello delle vertebre della regione lombare.

L'efficacia del trattamento calcitoninico nell'osteoporosi post-menopausale, oltre alle modificazioni metaboliche cui abbiamo accennato, va riferita anche alla spiccata azione analgesica che caratterizza l'ormone. Questo effetto, osservato da molti Autori, è in grado di consentire se non altro una ripresa funzionale in quelle pazienti in cui la sintomatologia dolorosa è tale da condizionare anche una contrattura muscolare antalgica. Controverso è il meccanismo attraverso il quale la calcitonina esplica questo effetto analgesico: è probabileun coinvolgimento degli oppioidi endogeni.

Sono attualmente disponibili in commercio quattro tipi di calcitonina, la porcina, quella sintetica di salmone, la sintetica umana e l'analogo aminosuberico della calcitonina di anguilla (carbocalcitonina). Diversa è la potenza biologica di queste calcitonine: nell'animale le calcitonine di teleostei (salmone ed anguilla) sembrano esercitare effetti superiori rispetto a quelle di mammiferi. Queste differenze possono essere riferite a diverse emivite biologiche oppure a differente affinità recettoriale (82). In un nostro recente studio condotto nell'uomo) non abbiamo comunque rilevato sostanziali differenze per la calcitonina di salmone e la umana, confrontate con la carbocalcitonina, nell'indurre sia l'effetto ipocalcemico che l'aumento nei livelli plasmatici di AMPc, la cui risposta alla infusione dell'ormone rappresenta come è noto, un ottimo indice per valutarne l'attività biologica (73). Un ruolo non secondario per giustificare la differente risposta clinica alle varie calcitonine deve essere attribuito alla formazione di anticorpi rivolti contro la molecola calcitoninica, fenomeno questo che si realizza in particolare dopo terapie molto prolungate (83). Questi anticorpi sono di tipo neutralizzante, tali appunto da ostacolare la interazione dell'ormone con i suoi recettori. Il problema è stato particolarmente studiato nei pazienti pagetici trattati con calcitonina di salmone, dove si è potuto osservare un rebound dei valori della fosfatasi alcalina e della idrossiprolinuria unitamente alla presenza di elevate concentrazioni anticorpali (84, 85). La formazione di anticorpi specifici giustifica quindi la comparsa di resistenza all'azione dell'ormone che si osserva anche nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale; questa resistenza è stata anche messa in relazione alla presenza di osteoclasti non più responsivi all'azione dell'ormone per un alterato processo di differenziazione cellulare.

Per quanto concerne la posologia di calcitonina da utilizzare nel trattamento della osteoporosi post-menopausale, non riteniamo che dosaggi così detti "fisiologici" (1 UMRC al dì) siano particolarmente utili. Questo perchè. oltre al fatto che l'ipotesi patogenetica che ne doveva sostenere il razionale posologico (deficit calcitoninico) è stata di recente messa in discussione (61), i risultati sia metabolici che istomorfometrici così ottenuti non sono stati propriamente soddisfacenti.

Sulla scorta delle osservazioni cui abbiamo in precedenza accennato, crediamo invece che il dosaggio ottimale sia rappresentato dalle 50-100 UMRC a giorni alterni, cercando se possibile di personalizzare la terapia a seconda dei dati metabolici e dei parametri clinici. Si consigliano cicli di trattamento) di sei mesi circa alternati a periodi di 4-6 mesi di riposo.

La possibilità di attuare trattamenti più prolungati è indubbiamente ostacolata dalla via di somministrazione e dalla incidenza di fenomeni collaterali. Infatti la terapia calcitoninica è assai spesso costellata dalla comparsa di effetti indesiderati come nausea, vomito. diarrea, flushing cutanei, sensazione di calore al volto e alle mani. Questi effetti collaterali, variabili da calcitonina a calcitonina. possono essere talora di tale entità da richiedere la sospensione del trattamento. A questo proposito vogliamo sottolineare che l'ultima calcitonina messa in commercio, la carbocalcitonina, sembra essere piacevolmente caratterizzata se non proprio dall'assenza, almeno da una scarsa rilevanza di effetti indesiderati (86).

Trattamento con estrogeni

Come abbiamo in precedenza visto la carenza estrogenica della postmenopausa rappresenta la prima tappa di quella cascata di eventi che conduce alla realizzazione del processo osteoporotico. Questo indiscutibile fatto ha giustificato, e giustifica tuttora, l'impiego degli estrogeni nella terapia dell'osteoporosi post-menopausale. Crediamo sia opportuno subito sottolineare che questo trattamento, da considerarsi quindi di tipo patogenetico, raggiunge la sua massima efficacia nel periodo strettamente perimenopausale, quando la perdita di massa ossea non è ancora rilevante: trova ancor più giustificazione in quelle donne in cui una menopausa precoce, perché indotta chirurgicamente, può realizzare una più marcata demineralizzazione. In pazienti di età pià avanzata gli effetti positivi di una terapia sostitutiva estrogenica sono senza dubbio inferiori (87) e d'altra parte aumenta la possibilità di rischio per il carcinoma dell'endometrio. Proprio per questo motivo l'associazione estroprogestinica è da preferirsi all'uso dei soli estrogeni.

E' stato ampiamente dimostrato in numerosi studi condotti sia negli Stati Uniti sia in altri paesi che il trattamento con estrogeni è capace di prevenire la perdita di massa ossea (88, 89, 90, 91) e di ridurre sensibilmente il numero delle fratture sia vertebrali che al collo del femore (92). Per quanto concerne il meccanismo d'azione, principale organo bersaglio degli estrogeni è l'intestino. Da tempo abbiamo potuto rilevare, in uno studio controllato con placebo, che un trattametito della durata di sei mesi con estroprogestinici in donne osteoporotiche era in grado di migliorare in misura statisticamente significativa l'assorbimento intestinale del calcio (93). Per giustificare questo effetto è stato prospettato che gli estrogeni possano stimolare la secrezione di calcitonina da cui un secondario rebound paratiroideo con successiva stimolazione della sintesi di 1,25 $(OH)_2D_3$ e migliorato assorbimento intestinale del calcio (87). L'incremento quindi della massa ossea, che è stato rilevato con varie metodiche, dalla densitometria ossea (91) alla microradiografia quantitativa dello scheletro, deve essere riferito alla riduzione omeostatica del riassorbimento, come per altro si può dedurre olalla diminuzione dei valori della cinetica del radiocalcio e della iolrossiprolinuria (59). anche se non

è da escludere un effetto diretto degli estrogeni a livello osseo, sulla componente cellulare osteoblastica.

I farmaci più comunemente usati sono gli estrogeni coniugati, il cui dosaggio varia da 0,625 a 1,25 mg al dì, oppure mestranolo, alla dose di 20-25 mcgr al dì (87). Variabile può essere la durata del trattamento. Può andare dai sei mesi ad alcuni anni: è stato osservato che l'effetto terapeutico si mantiene per tutto il periodo che gli estrogeni vengono somministrati, mentre con la loro sospensione, si realizza una ripresa del processo di demi-neralizzazione (87). Già abbiamo visto che il trattamento estrogenico risulta più efficace e protettivo quanto più vicitio alla menopausa viene effettuato: questo perchè in tale periodo è più vivace il turnover metabolico dello scheletro. Vogliamo comunque aggiungere che in linea di massima più grave e precoce è la riduzione della massa ossea. più prolungato dovrà essere il ciclo terapeutico (94).

Molti sono tuttavia gli effetti indesiderati che si possono accompagnare ad un trattamento con estrogeni. Innanzi tutto il carcinoma dell'endometrio: sembra infatti che gli estrogeni, soprattutto se utilizzati in modo continuativo per lunghi periodi di tempo, facciano salire il rischio di questa neoplasia (95). E per questo motivo, come abbiamo già detto, è stata consigliata l'associazione con farmaci progestinici, che per altro sembrano anche essere caratterizzati da un effetto stimolante sugli osteoblasti. Altro effetto collaterale da segnalare è il rischio di malattie dell'albero circolatorio (caroliopatia ischemica, fenomeni tromboembolici, ipertensione arteriosa).

Per questi motivi la scelta delle pazienti da sottoporre a terapia con estrogeni deve essere accuratamente selezionata così come deve essere attuato nel corso del trattanielito un accurato follow-up sia di tipo ginecologico che di ordine metabolico.

Trattamento con fluoruro di sodio

Il fluoruro di sodio è stato impiegato nella terapia dell'osteoporosi postmenopausale in seguito all'osservazione che in particolari aree dove venivano ingeriti fluoruri in quantità elevata, perchè addizionati all'acqua potabile, l'incidenza di schiacciamenti vertebrali per osteoporosi era sensibilmente inferiore rispetto ad altre zone non trattate: inoltre in soggetti esposti per motivi professionali a polveri di fluoruro di sodio è stata rilevata una maggiore densità ossea per una condizione di osteosclerosi (96).

Il meccanismo di azione del fluoruro di sodio non è ancor oggi del tutto noto: sappiamo comunque che si lega ai cristalli di idrossiapatie dando origine, dopo aver spiazzato gli idrossili, alla molecola di fluoroapatite, sostanza quest'ultima caratterizzata da elevata stabilità e da altrettanta scarsa solubilità. Viene così a realizzarsi un freno nei processi di dissoluzione ossea e di conseguenza una certa prevalenza della fase di neodeposizione: una azione diretta del fluoruro sull'attività cellulare osteoblastica non è al momento del

tutto certa, anche se è stata ipotizzata iii seguito all aumento della fosfatasi alcalina, sia a livello cellulare osseo sia a livello periferico.

I risultati che sono stati ottenuti con il fluoruro di sodio nel trattamento dell'osteoporosi post-menopausale devono essere valutati in larga parte in misura positiva. E' stato infatti osservato dopo elevate dosi del farmaco un miglioramento del bilancio calcico per una riduzione dell'escrezione urinaria di calcio; in altri studi dopo almeno un anno di terapia è stato sottolineato sia un aumento del contenuto minerale osseo, valutato con misurazioni radiografiche oppure con tecniche densitometriche sia, dopo accurate analisi istomorfometriche. un incremento del volume trabecolare osseo: infine accanto ad un benefico effetto sul dolore osseo per altro non confortato dal confronto con gruppi placebo è stata rilevata, in questo caso dopo due anni di trattamento, una sensibile diminuzione del numero delle fratture vertebrali (97).

La dose terapeutica consigliata è di circa 60 mg al dì: il range posologico può variare comunque dai 40 ai 100 mg sempre al giorno, così da mantenere le concentrazioni di fluoruro nel sangue da 5 a 10 μM (96). E' preferibile assumere il farmaco dopo i pasti, generalmente in tre somministrazioni.

Deve essere tuttavia tenuto presente che con l'uso del fluoruro di sodio possono comparire anche un certo numero di effetti collaterali. Ricordiamo a questo proposito emorragie gastro-intestinali, nausea e vomito, sinoviti ed artriti: in particolare proprio per la capacità del farmaco di interferire sui processi di mineralizzazione dello scheletro è stata segnalata anche la comparsa, soprattutto dopo lunghi trattamenti. di ampie superfici osteoidi e quindi cli osteomalacia. Per questo motivo viene consigliata l'associazione di fluoruro di sodio ora con calcio ora con vitamina D oppure estrogeni (97), con risultati per vari motivi più soddisfacenti.

Trattamento con difosfonati

Anche i difosfonati, per la capacità di influenzare i processi di riassorbimento osseo, possono venir utilizzati nella terapia dell'osteoporosi post-menopausale. Nel gruppo dei difosfonati, l'etidronato sodico è quello che è stato più studiato e che ha avuto le più ampie sperimentazioni ed applicazioni cliniche. Il meccanismo d'azione dell'etidronato sodico è basato sulla somiglianza strutturale con i pirofosfati, da cui però si differenzia per la presenza. al posto del gruppo P-O-P di quest'ultimi, di un ponte P-C-P rivelatosi più stabile all'azione della pirofosfatasi: il difosfonato per mezzo di un forte legame con il fosfato di calcio è così in grado di inibire la crescita e la dissoluzione dei cristalli di idrossiapatite e quindi di provocare una riduzione dei processi di riassorbimento osseo (98).

Per questo motivo utilizzando l'etidronato sodico sono da preferire forme di osteoporosi ad elevato turnover metabolico, dove è possibile osservare una riduzione appunto del rimodellamento scheletrico come indica il com-

portamento della ritenzione corporea totale (WBR) del MDP-Tc^{99m}(99) dopo sei mesi di ininterrotto trattamertto (Fig. *15).*

La posologia ottimale dell'etidronato sodico è di 5 mg/Kg al dì, preferibilmente a stomaco vuoto: dosaggio senza dubbio inferiore a quello che di norma viene impiegato nella osteodistrofia di Paget. Questo perché con dosi più elevate esiste la possibilità, come è stato dimostrato da ripetuti esami istologici, che compaiono difetti della mineralizzazione con formazione di bordi osteoidi non calcificati. In linea generale sono consigliabili periodi di terapia di circa sei mesi, che possono in seguito essere ripetuti dopo alcuni mesi di sosta.

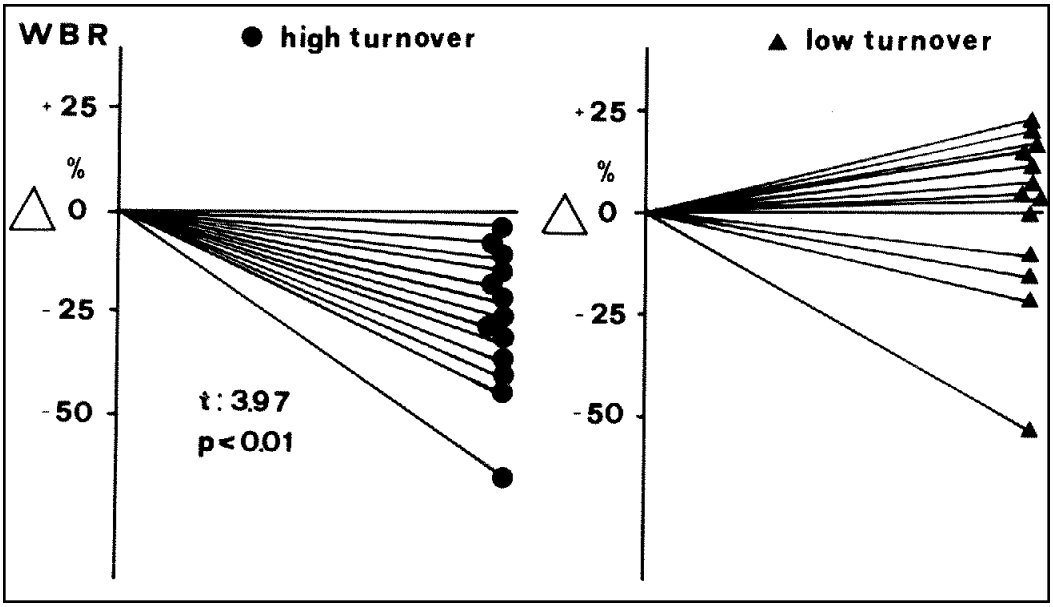


Figura 15. Comportamento della ritenzione corporea totale (WBR) del MDP-Tc^{99m} in pazienti con osteoporosi post-menopausale a basso (a destra) ed alto (a sinistra) turno - ver dopo trattamento con etidronato sodico.

Con l'etidronato a basso dosaggio sono stati ottenuti risultati soddisfacenti sia sotto il profilo clinico, con riduzione della sintomatologia dolorosa, sia dal punto di vista metabolico con miglioramento del bilancio del calcio e diminuzione del pool dcl calcio miscibile (100). Inoltre, accanto alla diminuzione della WBR, indicativa di un freno sui processi di riassorbimento osseo, si è potuto assistere anche ad un sostanziale miglioramento del trasporto intestinale del calcio.

Così come per la calcitonina, anche per l'etidronato sodico, farmaco dota-

to di spiccata azione ipocalcemizzante, è ipotizzabile un "rebound paratiroideo" con conseguente iperparatiroidismo reattivo: questo fatto è provato dal costante aumento dei valori di AMPc/Cr che è possibile rilevare nel corso del trattamento (99) (Figura 13). L'assorbimento calcico intestinale verrebbe quindi a migliorare in seguito all'azione di stimolo sull'attività della 1-alfa-idrossilasi e sulla sintesi di 1,25 $(OH)_2D_3$ esercitata dalla condizione di iperparatiroidismo secondario. Questi risultati sono stati ottenuti oltre che con l'etidronato sodico, anche con altri tipi di difosfonati, come ad esempio il diclorometilen-difosfonato (101).

Proprio per il diclorometilen-difosfonato ($C1_2MDP$) è stato osservato un significativo aumento della massa ossea, utilizzando il metodo dell'attivazione neutronica *in vivo* (102), unitamente ad una riduzione nell'escrezione urinaria di idrossiprolina: così da prospettare un effetto "disaccoppiante" del farmaco tale da frenare il riassorbimento osseo da un lato e mantenere inalterato dall'altro la fase di neofornazione ossea. Mentre l'etidronato sodico, presente in commercio, è praticamente privo di effetti collaterali. soprattuttose utilizzato a basso dosaggio, gli altri difosfonati, ed in particolare il CI_2MDP, sono ancora allo stadio sperimentale e deve essere ancora chiarita con certezza la loro atossicità.

Trattamento con sostanze anabolizzanti

Nella terapia dell'osteoporosi post-menopausale sono state impiegate con un certo successo anche le sostanze anabolizzanti. E' noto che gli androgeni, quali il testosterone, sono in grado di esercitare una azione anabolizzante, caratterizzata soprattutto da ipertrofia muscolare e da stimolo nella sintesi proteica; tuttavia l'uso clinico a scopo anabolizzante del testosterone è limitato dalla importanza e frequenza di effetti collaterali.

Questo problema è stato in buona parte ovviato grazie alla sintesi di steroidi più selettivi, quali il metandrostenolone. lo stanozololo oppure il nandrolone decanoato, nei quali l'attività anabolizzante è accompagnata da una ridotta attività androgena. Sulla scorta di indagini sperimentali *in vivo* ed *in vitro*, si prospetta per queste sostanze una azione diretta a livello osseo, sulla componente cellulare osteoblastica, con stimolo alla neoformazione (103).

Utilizzando lo stanozololo in uno studio controllato su donne osteoporotiche condotto per oltre due anni, è stato possibile rilevare con l'attivazione neutronica *in vivo* un sensibile incremento del calcio corporeo totale (104); in altre ricerche è emersa anche una soddisfacente riduzione delle fratture vertebrali ed un aumento dei processi di neodeposizione (102).

Personalmente con il nandrolone decanoato abbiamo potuto rilevare un incremento del contenuto minerale osseo, valutato per mezzo della densitometria ossea computerizzata, dopo due anni di trattamento con dosi di 50 mg ogni tre settimane (105). In queste pazienti è stato osservato anche un sensibile miglioramento nel trasporto intestinale del calcio (interazione

dello steroide sulla sintesi renale di 1,25$(OH)_2$ D_3?): così che l'effetto positivo del nandrolone decanoato sul tessuto osseo potrebbe essere riferito parte ad un effetto cli stimolo sui processi osteogenetici e parte anche ad una maggiore dlisponibilità di calcio per un migliore assorbimento digestivo dello ione.

Fenomeni di virilizzazione, alterazioni del quadro lipidico. manifestazioni tromboemboliche rappresentano i principali effetti collaterali legati all'impiego di queste sostanze anabolizzanti, che per altro tendono a regredire con la sospensone del trattamento.

Nuove strategie terapeutiche

Effetti positivi sono stati ottenuti nell'osteoporosi post-menopausale anche con la somministrazione di ormone paratiroideo. Gli effetti fisiologici del paratormone possono essere così sintetizzati: aumento dei processi di riassorbimento osseo, così da coinvolgere sia la componente minerale che la matrice organica, con conseguente aumento del flusso del calcio dall'osso al sangue; riduzione della clearance del calcio tale da favorire il ritorno del calcio filtrato nei fluidi extracellulari; diminuzione del riassorbimento tubulorenale del fosfato: aumento del trasporto intestinale del calcio (106).

Ebbene utilizzando il frammento 1-34 del PTH, quello cioè biologicamente attivo, per un periodo di sei-ventiquattro mesi è stato dimostrato all'esame istologico un aumento del volume osseo trabecolare: questo effetto è sicuramente legato all'impiego di basse dosi dell'ormone tali da stimolare più la fase di neoformazione che non quella di riassorbimento (107).

Per concludere vogliamo ricordare anche un nuovo tipo di terapia, denominato ADFR (Activate-Depress-Free-Repeat). Proposto da Frost alla fine degli anni settanta (108), questo schema terapeutico si basa sull'ipotesi che nell'osso siano presenti unità multicellulari di base le quali sotto la spinta cli un agente attivante la componente osteoclastica promuovano un incremento nei processi di riassorbimento osseo: a questo farebbe seguito, con la scomparsa degli osteoclasti e la comparsa di osteoblasti, una fase di neodeposizione, tale da ricostruire quella parte di osso precedentemente riassorbita. Dato quindi per scontato che queste due fasi, riassorbimento e neoformazione, sono sempre accoppiate, ecco che si può quindi agire contemporaneamente con differenti farmaci ora stimolando (A) la neoformazione ora deprimendo (D) il riassorbimento: con la sospensione del trattamento, le unità cellulari saranno libere (F) di depositare una certa quantità di osso tale da positivizzare il bilancio osseo e ripetendo (R) più volte il tutto si otterrà un alimento della massa ossea scheletrica. Il paratormone, il fosfato, i metaboliti della vitamina D sono i farmaci che possono essere impiegati come stimolanti l'attività osteoblastica: i difosfonati, la calcitonina, il fluoruro di sodio quelli deprimenti l'attività osteoclastica. I primi risultati di uno studio clinico controllato a lungo termine sembrano dimostrare effettivamente un incremento dello spessore dell'osso trabecolare (109).

Bibliografia

1. De Luca H.P.: The functions and metabotites of vitamin D and their possible implications in osteoporosis. In: Osteoporosis. Proceedings of the Copenhagen International Symposium on Osteoporosis. (Christiansen C., Arnaud C.D., Nordin B.E.C., Parfitt A.M., Peck W.A., Riggs B.L. Eds.) p. 717, 1984.

2. Avioli L.V., Krane S.M.: Metabolic bone disease. Academic Press Inc. New York - San Francisco -London 1978.

3. Caniggia A., Gennari C.: Fisiopatologia Clinica del metabolismo fosfocalcico. Atti del 77° Congresso della Società Italiana di Medicina Interna. Ed. Pozzi, Roma, 1976.

4. De Luca H.F.: Vitamina D; un riesame nel 1980. In: Avioli L.V.. Raisz L.G.: Malattie metaboliche dell'osso. "Il pensiero scientifico". Editore - Roma. p. 4, 1981.

5. Haussler M.R., Donaldson C.A., Allegretto L.A.. Marion S.L.: New actions of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 possible clues to the pathogenesis of post-menopausal osteoporosis. In: Osteoporosis. Proceedings of the Copenhagen International Symposium on Osteoporosis. (Christiansen C., Arnaud CD., Nordin B.E.C., Parfitt A.M., Peck W.A., Riggs B.L. Eds.) p. 725, 1984.

6. Bhattacharyya M.H., De Luca H.F.; The regulation of rat liver calciferol-25-hydroxilase. J. Biol. Chem 248, 2969, 1973.

7. Stambury 8W.. Mawer E.B.: Vitamin D metabolism in man: contributions from clinical studies. in: Clinical Disorder of Bone and Mineral Metabolism. Excerpta Medica ICS 617, p. 72, 1983.

8. Haussler M.R., Dokih S., Mangelsdorf D.J., Donaldson C.A., Pike J.W.: Vitamin D metabolites: new physiologic and clinical insights. In: Clinical Disorders of Bone and Mineral Metabolism. Excerpta Medica ICS 617, p. 68, 1983.

9. De Luca H.F.: The cardinal role of 1,25-dihydroxyvitamin D_3 in mineral homeostatis. In: Chinical Disorders of Bone and Mineral Metabolis. Excerpta Medica ICS 617, p. 78, 1983.

10. Castillo L., Tanaka S., Wineland M.J., Joswey J.O., De Luca H.F.: Production of 1,25-dihydroxyvitamin D and formation of medullary bone in the egg-laying hen. Endocrinology 104, 1598, 1979.

11. Rasmussen H.: The role of 1,25(OH $)_2D_3$ in the pathogenesis of osteomalacia. In: Clinical Disorders of bone and Mineral Metabolism. Excerpta Medica ICS 617, p. 82, 1983.

12. Caniggia A., Nuti R., Lorè F., Mazzuoli G.F., Scuro L.A., Lo Cascio V.: Iperparatiroidismo primitivo. Atti dell'84° Congresso della Società Italiana di Medicina Interna. Ed. Pozzi, Roma, 1983.

13. Henry H.L.: Regulation of the hydroxylation of 25-hvdroxyvitamin D_3 *in vivo* and in primary cultures of chick kidney cells. J. Biol. Chem. 254, 2722, 1979.

14. Henry H.L., Midgett R.J., Norman A.W. : Regulation of 25-hxdroxyvitamin D_3-hydroxylase *in vivo*. J. Biol. Chem. 249, 7584, 1974.

15. Mawer E.B., Backhouse J., Hill L.F., Lumb G.A., De Silva P., Taylor C.M., Stanbury S.W.: Vitamin D metabolism and parathyroid function in man. Clin. Sci. Mol. Med. 48, 349, 1975.

16. Haussler M.R.. Baylink D.J., Hughes M.R., Brumbaugh P.F.. Wergedal J.E., Shen F.H.. Nielsen R.L., Counts S.J., Bursac K.M., McCain T.A.: The assay of 1-alfa, 25-dihydroxyvitamin D_3: physiologic and pathologic modulation of circulating hormone levels. Clin. Endocrinol. (Oxf.) 5, 151S, 1976.

17. Gray R.W., Wilz D.R., Caldas A.E., Lemann J. Jr: The importance of phosphate in regulating plasma l,25 $(OH)_2$-vitamin D levels in humans: studies in healty subjects, in calcium-stone formers and in patients with primary hyperparatyroidism .J. Clin. Endocrinol. Merat. 45, 299, 1977.

18. Lorè F.: Aspetti di fisiologia umana dell'ormone paratiroideo: interrelazioni con il metabolismo della vitamina D e azione sul bersaglio renale. Atti dell'84° Congresso della Società Italiana di Medicina Intenra, Ed. Pozzi, Roma, 1983, p. 123.

19. Henry H.L., Norman A.W.: Studies un the mechanism of action of calciferol. VII. Localization of l,25-dihydroxy-vitamin D_3 in chick parathyroid glands. Biochem. Biophis. Res. Commun. 62, 781, 1975.

20. Stumpf W.E., Sar M., Reid FA., Tanaka Y., De Luca H.F.: Target cells for 1,25-dihydroxyvitamin D. Science 206, 1188, 1979.

21. Caniggia A.. Vattimo A.: Effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol on calcium absorption in post-menopausal osteoporosis. Clin. Endocrinol. 11, 99, 1979.

22. Nuti R., Turchetti V., Righi G., Vattimo A., Martini G., Lorè F.: Long-term 1,25 $(OH)_2$ D_3, treatment and intestinal radiocalcium absorption in post-menopausal osteoporosis. Eur. J. Nucl. Med. 8, A 17, 1983.

23. Holick M.F., Garabedian M., Deluca H.F.: 1,25-dihydroxycholecalciferol metabolite of vitamin D on bone in anephric rats Science 176, 1146, 1972.

24. Holtrop M.E., Raisz L.G.: Comparative effets of 1,25-dihydroxycholecalciferol prostaglandin E and osteoclast activating factor with parathyroid hormone on the ultrastructure of osteoclasts in cultures of fetal long bones. Calcif. Tiss. Res. 1979.

25. King G.J., Holtrop M.E., Raisz L.G.: The relations of ultrastructural changes in osteoclast to resorption in bone cultures stimulated with parathyroid hormone. Metab. Bone Dis. Rel. Res. 1, 67, 1978.

26. Stern P.H.: lndipendence of the effects of parathyroid hormone and 1,25-dihydroxyvitamin D on bone resorption *in vitro*. 61 st Annual Meeting 1979, p. 263, 1979.

27. Boris A., Hurley J.F., Trmal T., Mallon J.P., Matuszewsky D.A.: Evidence for the promotion of bone mineralization by 1,25- dihydroxycholecalciferol in the rat unrelated to the correction of deficiencies in serum calcium and phosphorus. J. Nutr. 108, 1899, 1978.

28. Corvol M.T., Dumontier M.F., Garabedian M., Rappoport R.: Vitamin D and cartilage. II. Biological activity of 25-hydroxycholecalciferol and 24, 25 and 1,25-dihydroxycholecalciferol in cultured growth plate chondrocytes. Endocrinology. 102, 1269, 1978.

29. Zerwekh J.E., Serkhaee K., Pak C.Y.C.: Short-term 1,25-dihydroxyvitamin D^3 administration raises serum osteocalcin in patients with post-menopausal osteoporosis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 60, 615, 1985.

30. Nuti R., Galli M., Turchetti V., Righi G., Caniggia A.: Effect of a short-

term treatment with 1,25 $(OH)_2$ D_3 on Gla protein in humans. In: Proceedings of Sixth Workshop on Vitamin D. (A.W. Norman, K. Schaefer, H.G. Grigoleit Eds.). Berlin, 1985 (in press).

31. Caniggia A., Nuti R., Lorè F., Vattimo A.: 1,25$(OH)_2$ vitamin D_3 in the long-term treatment of post-menopausal osteoporosis. In: Proceedings of Sixth Workshop on Vitamin D. (A.W. Norman, K. Schaefer, H.G. Grigoleit, Eds.) Berlin, 1985 (in press).

32. Deluca H.F., Schnoes H.K.: Ann. Rev. Biochem. 52, 411, 1983.

33. Stunepof W.E., Sar M., Deluca H.F.: In: Hormonal control of calcium metabolism. Cuhn D.V., Talmage R.V., Mattews J.L. Eds. Excerpta Medica 222, 198 I.

34. Nuti R., Martini G., Turchetti V., Vattimo A.: The effect of 24,25-DHCC on the intestinal absorption of radiocalcium (47 Ca) in post~ menopausal osteoporosis. J. Nucl Med. All. Sci. 25, 179, 1981.

35. Wichmann J.K., De Luca H.F., Schnoes H.K., Horsy R.L., Shepard R.M., Jorgensen N.A.: 25-hydroxyvitamin D 26,23-Lactose: a new *in vivo* metabolite of vitamin D. Biochemistry 18, 4775, 1979.

36. Esvelt R.P., Schnoes H.K., De Luca H F.: Isolation and characterization of 1 alfa-hydroxy-tetranor-vitamin D-23-carboxylic acid: a major metabolite of 1,25-dihydroxy -vitamin D. Biochemistry 18, 3977, 1979.

37. Holick M.F., Clark M.B.: The photobiogenesis and metabolism of vitamin D. Federation Proceedings. 37, 2567, 1978.

38. Reeve L.E., Schnoes H.K., De Luca H.F.: Biological activity of 1 alfa-hydroxyvitamin D in the rat. Arch. Biochem. Bioph. 186, 164, 1978.

39. Tanaka Y., De Luca H.F., Kobayashi Y., Taguchi T., Ikekawa N., Morisaki M.: Biological activity of 24,24-difluoro-25-hydroxyvitamin D: effect of blocking of 24-hydroxilation on the functions of vitamin D. J. Biol. Chem. 254, 1163, 1979.

40. Nuti R. : Osteoporosi metaboliche e morbo di Paget. In: Trattato Italiano di Medicina Interna. Uses Edizioni Scientifiche. Firenze, parte XIII, 291, 376, 1984.

41. Crilly R.G., Horsman A., Marshall D.H., Nordin B.E.C.: Post-

menopausal and corticosteroid-induced osteoporosis. In Frontiers in Hormone Research. (Lauritzen C., Van Keep P.A. Eds.) p. 53, Karger, Basle, 1978.

42. Marx J.L.: Osteoporosis: new help for thinning bones. Science 207, 628, 1980.

43. Lindsay R., Dempster D.W., Clemens T., Herrington B.S., Wielt S.: Incidence, cost and risk factors of fractures of the proximal femur in the U.S.A. In: Osteoporosis. Proceedings of the Copenhagen International Symposium on Osteoporosis. (Christiansen C., Arnaud C.D., Nordin B.E.C., Parfitt Karger, Basle, 1978.

44. Wallach S., Cohn S.H., Atkins H.L., Ellis K.J., Kohberger R., Aloia J.F., Zanzi I.: Effect of salmon calcitonin on skeletal mass in osteoporosis. Curr. Ther. Res. 22, 556, 1977.

45. Borgonovi E., Dellamano R.: Costi economici e sociali della osteoporosi. In: Osteoporosis Social and Clinical Aspects. (Gennari C., Segre G. Eds.) p. 49, Excerpta Medica, Amsterdam, 1983.

46. Caniggia A., Lorè F., Nuti R., Vattimo A.: Human calcitonin therapy of post-menopausal osteoporosis: pathophysiological aspects. In: Human Calcitonin. Proceedings of the International Workshop on Human Calcitonin of Stresa (Caniggia A. Ed.) p. 99, 118, 1982.

47. Albright F., Reifenstein E.C.: The parathyroid glands and metabolic bone disease. Williams & Wilkins, Baltimore, 1984.

48. Frumar A.M., Meldrum D.R., Geola F., Shamonki I.M., Tataryn I.V., Deftos L.J., Judd H.L.: Relationship of fasting urinary calcium to circulating estrogen and body weight in post-menopausal women. J. Clin. Endocrinol. Metab. 50, 70, 1980.

49. Caniggia A., Gennari C., Bianchi V., Guideri R.: Intestinal absorption of 45 Ca in senile osteoporosis. Acta Med. Scand. 173, 613, 1963.

50. Caniggia A., Vattimo A.: Kinetics of 99m Technetium-methylene disphosphonate in normal subjects and pathological conditions; a simple index of bone metabolism. Calcif. Tissue Int. 30, 5, 1980.

51. Riggs B.L.: Abnormal vitamin D metabolism in involutional osteoporosis. In: Osteoporosis. Proceedings of the Copenhagen International

Symposium on Osteoporosis (Christiansen C., Arnaud C.D., Nordin B.E.C., Parfitt A.M., Peck W.A., Riggs B.L. Eds.) p. 743, 1984.

52. Lorè F., Di Cairano G., Signorini A.M., Caniggia A.: Serum levels of 25-hydroxyvitamin D in post-menopausal osteoporosis. Calcif. Tissue Int. 33, 467, 1981.

53. Lorè F., Di Cairano G., Periti P., Caniggia A.: Effects of the administration of 1,25 $(OH)_2$ D_3 on serum levels of 25-hydroxyvitamin D in post-menopausal osteoporosis. Calc. Tissue Int. 34, 539, 1982.

54. Caniggia A., Gennari C., Bencini M., Cesari L., Borrello G.: Calcium metabolism and 47 calcium kineticts before and after long-term thyrocalcitonin treatment in senile osteoporosis. Clin. Sci. 38, 397, 1970.

55. Defots L.J.: Regulation of CT secretion: effetcs of specific age and sex. In: Hormone control of calcium metabolism. (D.W. Cohn, R.V. Talmage, J.L. Mathews Eds.) p. 266. Excerpta Medica, Amsterdam, 1981.

56. Milhaud G., Julienne A., Desplan C., Calmettes C., Benezech M., Moukhtar M.S.: Dosaggio radioimmunologico della calcitonina e dell'ormone paratiroideo nell'osteoporosi. In: Atti del Simposio Internazionale sulle applicazioni terapeutiche della calcitonina. (E. Polli Ed.) p. 103, 1977.

57. Stevenson J.C., Abeyasekera G., MacIntyre I., Lane G., Whitehead M.I.: The interrelation of 1,25 dihydroxyvitamin D calcitonin during normal pregnancy. In: Fifth Workshop in Vitamin D Historic Williamsburg, Virginia, Abstracts, p. 264, 1982.

58. Stevenson J.C., White M.C., Joplin G.F., MacIntyre I.: Osteoporosis and calcitonin deficiency. Brit. Med. J. 285, 1010, 198

59. Caniggia A., Gennari C.: Sites and modes of action of an estrogen-gestagen combination on calcium and phosphate metabolism in post-menopausal osteoporosis. Clin. Orthop. 85, 184, 1972.

60. Caniggia A. Nuti R. Galli M.: The 24 h urinary ciclic adenosine 3', 5'-mo-nophosphate/creatinine ratio: an useful approach to the diagnosis of parathyroid disorders and function. J. Endocrinol. Invest. 4, 281, 1981.

61. Tiggs R.D., Body J.J., Wahner N.W., Barta J., Riggs B.L., Heath H.:

Calcitonin secretion in post-menopausal osteoporosis. N. Engl. J. Med. 312, 1097, 1985.

62. Belchetz P.E., Lloyd M.H., Johns R.G.S., Cohen R.D.: Effect of late night calcium supplements on overnnight urinary excretion in pre-menopausal and post-menopausal women. Brit. Med. J. 2, 510, 1973.

63. Pak C.Y.C., Zisman E., Evens R., Jowsey J.: The treatment of osteoporosis with calcium infusion. Clinical studies. Am. J. Med. 47, 7, 1969.

64. Dudl R.J., Ensinck J.W., Baylink D., Chesnut C.H.: Evaluation of intravenous calcium as therapy for osteoporosis. Am. J. Med. 55, 631, 1973.

65. Popovtzer M.M., Stjernholm M., Huffer W.E.: Effects of alternating phosphorus and calcium infusions on osteoporosis. Am. J. Med. 61, 478, 1976.

66. Gallagher J.C.: The role of vitamin D in the treatment of post-menopausal osteoporosis. In: Osteoporosis. Proceedings of the Copnhagen Inter-National Symposium on Osteoporosis (Christansen C., Arnaud C.D., Nordin B.E.C., Parfitt A.M., Peck W.A., Riggs B.L. Eds.) p. 755, 1984.

67. Gallagher J.C., Recker R.: A comparison between high dose calcitriol and calcium supplements in osteoporosis. In: Proceedings of the Sixth Workshop on Vitamin D (A.W. Norman, K. Schaefer, H.G. Grigoleit Eds.) De Gruyter, Berlin, 1985 (in press).

68. Caniggia A., Nuti R., Lorè F., Vattimo A.: 1,25 $(OH)_2$ D_3 in the long-term treatment of post-menopausal osteoporosis. In: Steroid modulation of neuroendocrine function, sterols, steroids and bone metabolism (Martini L., Gordan G.S., Sciarra F. Eds.) Elsevier Science Publishers B.V. pag. 187-194, 1984;

69. Lorè F., Nuti R., Vattimo A. Caniggia A.: Vitamin D metabolites in post-menopausal osteoporosis. Horm. Metabol. Res. 16, 56, 1984.

70. Jensen F.G., Christiansen C., Transbl I.: Treatment of post-menopausal osteoporosis. A controlled trial comparing estrogen-gestagen, 1,25 - dihydroxyvitamin D_3 and calcium. Clin. Endocrinol. 16, 515, 1982.

71. Nordin B.E.C., Chatterton B.E., Walker C.J., Stenzer T.A., Horowitz M., Need A.G.: The effect of calcium hormones and Rocaltrol therapy on forearm bone loss in normal and osteoporotic post-menopausal wo-

men. In: Proceedings of the Sixth Workshop on Vitamin D (A.W. Norman, K. Schaefer, H.G. Grigoleit Eds.) De Gruyter, Berlin, 1985 (in press).

72. Morykawa T., Munekata E., Sakakibara S., Noda T., Otani M.: Syntesis of Eel-Calcitonin: contribution of the disulphide bond to the hormonal activity. Experientia 32, 1104, 1976.

73. Caniggia A., Nuti R., Vattimo A., Galli M., Turchetti V., Franci B., Martorelli T., Righi G.: La (Asu 1,7) ECT, un analogo della calcitonina di anguilla. Min. Med. 74, 993, 1983.

74. Caniggia A., Gennari C.: Calcium metabolism and radiocalcium kinetic before and after long-term thyrocalcitonin treatment in senile osteoporosis. In: Calcitonin 1969. Abstract Book, p. 62, 1969.

75. Nuti R., Vattimo A.: Synthetisches Human-Calcitonin bei Osteodystrophia deformans (Paget) and Osteoporose. Dtsch. Med. Wschr. 5, 149, 1981.

76. Caniggia A., Loré F., NutiR., Vattimo A.: The rationale of calcification treatment in post menopausal osteoporosis. In: Calcitonin 1980. Chemistry Physiology, Pharmacology and Clinical Aspects. Excerpta Medica. Amsterdam-Oxford- Princeton. P225, 1980.

77. Nuti R.: Basi fisiopatologiche della terapia calcitoninica nell'osteoporosi post-menopausale. In atti del Simposio su "Calcitonina ed osteoporosi". Capo-Mulini (Taormina) p. 39, 1981

78) Chesnut C. H., Gruber H. E., Ivey J.L.: Syntetic salmon calcitonin in the treatment of post-menopausal Ospeoporosis. In: Human Calcitonin, Procedings of the internationalWorkshopon Huma Calcitonin of Stresa (A. Caniggia Ed.) p. 119, 1982.

79) Chesnut C. H., Baylink D.J., Gruber H. E., Ivey J.L., Matthews M., Simon K., Nelp W.B: treatment of post-menopausal Ospeoporosis with salmon calcitonin:preliminary results. In osteoporosis. (De Luca H. F., Frost H; M. Jee W.S.S., Jonston C.C.Jr. Parfitt A.M. Eds.) p 411, University Park Press, Baltimore, 1981.

80) Gruber H. E., Ivey J.L., Baylink D.J., Matthews M., Nelp W.B., Simon K., Chesnut C. H.: Long-Term calcitonin terapy in post-menopausal Ospeoporosis. Metabolism 33, 295, 1984.

81) Duriez J.: Effetti della calcitonina sull'osteogenesi e sulla fissazione calcica periosteocitaria: studio con microscopia a fluorescenza. In: Atti del simposio internazionale sulle applicazion i terapeutiche della calcitonina. Capri p. 65, 1977.

82) Guttmann S.: Chemistry, Physiology, Pharmacology and Clinical Aspects. (Pecile A. ed.) p. 11, Excerpta Medica. Amsterdam, 1981.

83) Hoskching D. J.: Clin ical significance of calcitonin antibodies. In: Calcitonin 1980. Chemistry, Physiology, Pharmacology and Clinical Aspects. (Pecile A. ed.) p. 365 Excerpta Medica. Amsterdam, 1981.

84) Singer F. R.: Salmon calcitonin therapy for Paget's disease of bone. Arthr. and Rhum, 23, 10, 1148, 1980.

85) Haddad J.G., Whyte M.P., Murphy W. A.: Human calcitonin therapy; efficacy in Paget's bone disease in patients with antibody resistance to heterologous calcitonins and in patients with lytic skeletal lesions. In: Human calcitonin. Proceedings of the International Workshop on Human calcitonin of Stresa (Caniggia A. Ed.) p. 87, 1982.

86) Nuti R., Turchettri V., Righi G., Martini G.: Multicentre trial on carbocalcitonin treatment in Paget's disease. Workshop on carbocalcitonin / the first ethylene-bridge calcitonin. 5th International Congress on Calciotropic Hormones and calcium metabolism (in press).

87) Lindsay R,: Treatment of osteoporosis with anti-resorptive drugs-estrogen, progestins, and calcium. In Osteoporosis proceedings of the Copenhagen International Symposium on Osteoporosis. (Christiansen C., Arnaud C. D., Nordin B. E. C., Parfitt A.M., Peck W.A., Riggs B.L. ed.) p. 557, 1984.

88) Slovik A.M., Adams J. S., Neer R.M., Holick M.F., Potis J.T.Jr.: Deficent production of 1,25-di-idrossivitamin D in elderly osteoporotic patients. N. England J. Med. 305, 372, 1981.

89) Lindsay R., Hart D.M. Aitken J.M., MacDonald E.B., Anderson J.B., Clark A.C.: longterm prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen. Lancet 1, 1038, 1976.

90) Horsman A., Gallagher J.C., Simpson M., Nordin B.E.C.: Prospective

trial of oestrogen and calcium in post-menupausal women. Brit. Med. J.i i, 789, 1977.

91) Cristiansen C., Christiansen M. S., Transbol I.: Bone mass in post-menopausal women after withdrawall of oestrogen-gestagen replacement thraphy. Lancet i, 459, 1981.

92) Weiss N.S., Ure C.L., Ballard J.H.,Williams A.R., Daling J.R.: Decreased risk of fractures of the hip and louer forearm with post-menopausal use of oestrogen. New Engl.J. Med. 303, 1195, 1980.

93) Caniggia A., Gennari C., Borrello G., Bencini M., Cesari L., Poggi G., Escobar S.: Ititestinal absorption of calcium-47 after treatment with oral oerstrogen-gestagen in senile osteoporosis. Brit. Med. J. 4, 30, 1970.

94) Stevenson J., Whitehead M.I.: Post-menopausal osteoporosis. Brit. Med. J. 285, 585, 1982.

95) Shapiro S., Kaufman D.W., Slone D., Rosenberg L., Miettinen 0.S., Stolley P.D., Rosenshein N.B., Watring W.G., Leavitt T. jr, Knapp R.C.: Recent and past use of coniugated estrogens in relation too adenocarcinoma of the endometrium. New Engl. j. Med. 303, 485, 1980.

96) Biker D.D.: Fluoride treatment of osteoporosis: a new Iook at an old drug. Ann, Int. Med. 98, 1013, 1983.

97) Riggs B.L., Seeman E., Hodgson S.F., Taves D.R., O' Fallon W.M.: Effect of the fluoride/calcium regiment on vertebral fracture occurrence in post-menopausal osteoporosis. N. Eng. J. Med. 306, 446, 1982.

98) Fleish H.: Diphosphonates: development and mechanism of action. In: Editronate. Proczedings of the Ist. International Symposium on diphosphonate intherapy (Caniggia A. Ed) p. 1, 1979.

99) Nuti R., Vattimo A., Righi G.: Etidronate and post-menopausal osteoporosis: recent advances on 99 m Tc- MDP Kinectics, 47 Ca oral test, urinary excrection of cAMP. In: Diphosphonate and Bone. IV Symposium CEMO (Centre d'Etude des Maladies Osteo-articulaires de Geneve) p.411, 1982.

100) Heaney R.P.: Fhysiological effects of difhosphonate in post-menopausal osteoporosis. In: Etidronate. Proceedings of the 1st Intenational Symposium on diphosphonate in therapy (Caniggia A. Ed.) p. 121, 1979.

101) Adami S., Guarnera G., Spiazzi G., Salvagno G., Rosini S., Lo Cascio V.: Dichloromethylene-diphosphoonate therapy of osteolytic lesions and osteoporosis. In: Osteoporosis Proceedings of the Copenhagen International Symposium on Osteoporosis. (Christiansen C., Arnaud C.D., Nordin B.E.C., Parfitt A.M., Peck W.A.,Riggs B.L. Eds.) p. 557, 1984.

102) Chesnut C.H.: Syntetic salmon calcitonin, diphosphonates and anabolic steroids in the treatment of postmenopausal osteoporosis. In: Osteoporosis Proceedings of the Copenhagen International Symposium on Osteoporosis. (Christiansen C., Arnaus C.D., Nordin B.E.C., Parfitt A.M., Peck W.A., Riggs B.L. Eds.) p. 549, 1984.

103) Dhem A., Ars-Piret N., Water Schoot M.P.: The effects of nandrolone decanoate on rarefyng bone tissue. Curr. Med. Res. Op. 6,606, 1980.

104) Chesnut C.H., Ivey J.L., Gruber H.E., Mattews M., Neep W.B., Sisom K., Baylink D.J.: Stanozolol in postmenopausal osteoporosis: therapeutic efficacy and possibile mechanisms of action. Metabolism 32, 571, 1983.

105) Nuti R., Turchetti V., Righi G., Caniggia A.: Metabolic effects of long-term nandrolone decanoate treatment on intestinal calcium absorption and bone mineral content. In: Steroid modulation of neuroendocrine function, sterols, steroids and bone metabolism (Martini L., Gordan G.S., Sciarra F. Eds.) Elsevier Science Publishers B.B., p. 187, 1984.

106) Nuti R.: Aspetti di fisiologia umana dell'ormone paratiroideo: biosintesi, azione sui bersagli osseo e renale. Relazione all'84° Congresso della Società italiana di Medicina Interna, Milano 5-8 Ottobre 1983.

107) Reeve J., Meunier P.J., Parsons J.A., Bernat M., Bijvoet O.L.M., Courpron P., Edouard C., Kenerman L., Neer R.M., Renier J.C., Slovik D., Visman J.F.E., Potts J.T. jr.: Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. Brit. Med. J. 280, 1340, 1980.

108) Frost H.M.: The ADFR concept revisited. Calcif. Tissue Int. 36, 349, 1984.

109) Anderson C., Cape R.D.T., Crilly R.G., Hodsman A.B., Wolfe B.M.J.: Preliminary observations of a form of coherence therapy for osteoporosis. Calcif. Tissue Int. 36, 341, 1984.

Indice

Fisiologia della Vitamina D pag. 6
a - Sintesi e metabolismo della Vitamina D ” 6
b - 25~idrossicolecalciferolo: biosintesi e meccanismo d'azione ” 7
c - 1,25~diidrossicolecalciferolo: biosintesi e meccanismo d'azione ” 9
d - 24,25~diidrossicolecalciferolo: biosintesi e meccanismo d'azione ” 1 5
e - Altri metaboliti della Vitamina D
Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale ” 1 7
a - Cenni introduttivi sul metabolismo del tessuto osseo ” 1 8
b - Aspetti epidemiologici ” 1 9
e - Fisiopatologia dell'osteoporosi post-menopausale ” 2 0
d - Aspetti climici ” 2 5
e - Aspetti radiologici ” 2 7
f - Norme di profilassi ” 2 7
g - Trattamento del dolore acuto vertebrale ” 2 9
h - Trattamento con 1 ,25-diidrossicolecalciferolo ” 3 0
g - Trattamento con calcitonina ” 3 7
h - Trattamento con estrogeni ” 4 3
i - Trattamento con fluoruro di sodio ” 4 4
l - Trattamento con difosfonati ” 4 5
m - Trattamento con sostanze anabolizzanti ” 4 7
n - Nuove strategie terapeutiche ” 4 8
Bibliografia ” 5 0
Indice ” 57

Caleidoscopio
Italiano

1. **Rassu S.:** ***Principi generali di endocrinologia.*** **Gennaio '83**
2. **Rassu S.:** ***L'ipotalamo endocrino.*** **Giugno '83**
3. **Rassu S.:** ***L'ipofisi.*** **Dicembre '83**
4. **Alagna., Masala A.:** ***La prolattina.*** **Aprile '84**
5. **Rassu S.:** ***Il pancreas endocrino.*** **Giugno '84**
6. **Fiorini I., Nardini A.:** ***Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza).*** **Luglio '84.**
7. **Rassu S.:** ***L'obesita'.*** **Settembre '84**
8. **Franceschetti F., Ferraretti A.P, Bolelli G.F., Bulletti C.:** ***Aspetti morfofunzionali dell'ovaio.*** **Novembre '84.**
9. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (1).*** **Dicembre '84.**
10. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima.*** **Gennaio'85.**
11. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda.*** **Febbraio '85.**
12. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima.*** **Aprile '85.**
13. **Nacamulli D, Girelli M.E, Zanatta G.P, Busnardo B.:** ***Il TSH.*** **Giugno '85.**
14. **Facchinetti F. e Petraglia F.:** ***La β-endorfina plasmatica e liquorale.*** **Agosto '85.**
15. **Baccini C.:** ***Le droghe d'abuso (1).*** **Ottobre '85.**
16. **Kubasik N.P.:** ***Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda.*** **Dicembre '85.**
17. **Nuti R.:** ***Fisiologia della Vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-me - nopausale.*** **Febbraio '86.**

Caleidoscopio
Rivista mensile di Medicina
anno 4 numero 17

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464
Tel. mobile 0338 2202502
E-mail: rassu@ssnet.it

Responsabile Commerciale
Alessandra Pater

EDITORE

Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione
Carmela Tiberti

Servizio Abbonamenti
Fina Grandeppieno
Flavio Damarciasi

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 Numero Verde 800 801005 (senza prefisso);
Telefax (010) 803498- 809070.
Internet URL:http://medicalsystems.editoria.com e http://www.medicalsystems.it
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Journal of Clinical Ligand Assay, Guida Pratica Immulite®, Caleidoscopio, Kaleidoscope, Caleidoscopio letterario, Pandora, Journal of Preventive Medicine and Hygiene, Tribuna Biologica e Medica.

Stampa
Tipolitografia ATA
16143 Genova - Via G. Torti, 32 c.r.
Tel. (010) 513120 - Fax (010) 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/1984
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Febbraio 1986
Sped. in Abb. Post. 45%

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano