



**A.C.S.A.**  
ONLUS

ASSOCIAZIONE INTERREGIONALE  
CARDIOLOGI E SPECIALISTI  
MEDICI AMBULATORIALI

## **LA TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI**

### **Giancarlo Isaia**

Dipartimento di Medicina Interna  
Università di Torino U.O.A.D.U. Medicina  
Malattie Metaboliche dell'osso  
Azienda Ospedaliera San Giovanni Battista di Torino

Nella seconda metà del ventesimo secolo abbiamo assistito, particolarmente nei paesi più ricchi, ad un notevole incremento dell'aspettativa di vita e di conseguenza il numero di anziani, specie di sesso femminile, è ora straordinariamente aumentato. Essenzialmente per questa ragione la prevalenza di numerose malattie cronicodegenerative, fra cui l'osteoporosi, risulta ora decisamente maggiore rispetto ad alcuni decenni or sono e soprattutto è aumentata l'incidenza ed il costo sociale delle loro complicanze: fra queste le fratture atraumatiche sono considerate quelle a maggiore impatto sociale e con maggiore rilevanza economica. Sono pertanto state sviluppate numerose ricerche, cliniche e di base, finalizzate alla messa a punto di farmaci attivi nell'osteoporosi, a seguito dei quali possiamo ora considerare efficaci 4 gruppi di farmaci, gli Estrogeni, i SERMs, i Bisfosfonati ed il Paratormone, in quanto hanno manifestato significativi effetti nella prevenzione delle fratture nel corso di lunghi studi clinici controllati con placebo che hanno arruolato un numero assai consistente di pazienti. Poiché tutti gli studi condotti con tali farmaci hanno costantemente associato Calcio e Vitamina D, nella sua forma non idrossilata, è consigliabile attivare sempre tale associazione, anche in considerazione del fatto che l'incidenza di ipovitaminosi D nella popolazione italiana è assai elevata e che tale associazione consente di ottenere un mi4-liore risultato sull'incremento della massa ossea.

### **a) GLI ESTROGENI**

Gli effetti biologici indotti dagli estrogeni su organi e tessuti bersaglio sono mediati dall'interazione dello steroide con un recettore estrogenico (ER) intranucleare. La terapia estrogenica è in grado di migliorare la sintomatologia tipica della menopausa e di esercitare un positivo effetto sull'osso. I dati disponibili al riguardo hanno documentato che gli estrogeni producono importanti effetti sulla densità ossea, mentre i loro effetti sulla riduzione del rischio di fratture sono desunti da studi retrospettivi o di coorte.

#### Effetti sulla densità ossea (BNLD)

Numerosi studi hanno evidenziato che la terapia ormonale sostitutiva iniziata immediatamente dopo la menopausa contrasta efficacemente la tendenza alla riduzione della densità ossea, mentre dopo la sospensione del trattamento si verifica una perdita ossea simile a quella post-menopausale.

#### Effetti sulla riduzione del rischio di fratture

Pur in assenza di studi prospettici, è possibile affermare che la terapia estrogenica sostitutiva comporta in generale una significativa riduzione del rischio di frattura. In

particolare l'HRT iniziata entro cinque anni dalla menopausa e sospesa dopo 10-15 anni comporta una riduzione del rischio di circa il 70% (ed anche del 90% per le vertebre) fino a quando si protrae il trattamento, ed un'attenuazione meno importante e progressivamente decrescente del rischio nei cinque-otto anni dopo la sospensione.

Dall'insieme dei dati epidemiologici retrospettivi emerge che una consistente protezione nei confronti delle fratture sia offerta solo da un trattamento di lunga durata (25-30 anni) avviato subito dopo la menopausa. Trattamenti più brevi, pur risultando di indubbio beneficio per il tessuto osseo, si traducono in una protezione transitoria e solo nei confronti delle fratture di polso e di vertebre.

I dubbi e le paure, diffuse anche se spesso ingiustificate, connesse agli effetti indesiderati della terapia sostitutiva ormonale costituiscono un fattore limitante all'uso degli Estrogeni nel trattamento dell'Osteoporosi ed impediscono alla maggior parte delle donne di trarre beneficio da tale terapia proprio nel momento in cui l'incidenza delle fratture osteoporotiche diviene più elevata. Per questi motivi, anche in considerazione dei non infrequenti effetti collaterali e delle controindicazioni alla terapia ormonale, negli ultimi anni sono stati sviluppati e sperimentati con successo alcuni farmaci ad azione non ormonale che si sono mostrati assai efficaci nella riduzione dell'incidenza delle fratture in pazienti con osteoporosi postmenopausale e senile.

### **b) I SERMs**

Da tempo è nota l'esistenza di numerose molecole, sia naturali che sintetiche, in grado di interagire con i recettori degli estrogeni, alcune con effetti simili (estrogeno-agonisti), altre con effetti biologici opposti a quelli degli estrogeni (estrogeno-antagonisti). Recentemente sono stati identificati due distinti recettori (ER $\alpha$  ed ERO) che, pur presentando notevoli analogie strutturali, si comportano in modo differente non solo fra i diversi tessuti, ma anche tra aree diverse dello stesso tessuto. A seguito di studi su molecole con proprietà antiestrogeniche, quali il Clomifene, farmaco sintetico non steroideo, impiegato per il trattamento dell'infertilità, si è giunti alla caratterizzazione di una nuova classe di farmaci che, interagendo con il recettore estrogenico, possono presentare un effetto agonista o antagonista a seconda dell'organo bersaglio: pertanto questi farmaci sono in grado di svolgere nello stesso tempo azioni biologiche di tipo estrogenico a livello di alcuni tessuti (ad es. tessuto osseo), ed azioni antiestrogeniche a livello di altri tessuti (ad es. tessuto mammario). In virtù di queste caratteristiche, i farmaci appartenenti a questa nuova classe sono stati denominati modulatori selettivi del recettore estrogenico o SERMs (Selective Estrogens Receptors Modulators). Essi agiscono sui recettori estrogenici occupando lo stesso sito di legame degli estrogeni naturali, ma, essendo dotati di una differente struttura, determinano modificazioni conformazionali del complesso molecolare recettore-ligando differenti da quelle provocate dagli estrogeni stessi. Il ER $\alpha$  è presente soprattutto nei tessuti riproduttivi, mentre il ERO è più abbondante in altre sedi, quali l'osso e l'apparato cardi o-vascolare. Dove le cellule presentano recettori di tipo  $\alpha$ , i SERMs si limitano a bloccare il legame degli estrogeni al loro recettore e, quindi, ne impediscono l'azione; al contrario, nelle cellule con maggiore concentrazione di recettori  $\beta$ , i SERMs possono attivare la trascrizione del DNA, legandosi al recettore, ed agendo così in maniera similestrogenica.

## Raloxifene

Il Raloxifene è certamente il SERVI maggiormente studiato ed è risultato efficace nella prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale. In uno studio che ha coinvolto per due anni 601 donne sane, di età compresa tra i 45 e i 60 anni, in menopausa da 2 a 8 anni. È stato dimostrato, nelle pazienti che assumevano Raloxifene, un incremento, significativo rispetto al placebo, del BMD pari al 2% - 3% sia a livello della colonna vertebrale che del femore prossimale. Esaminando i campioni bioptici del tessuto osseo, le caratteristiche biomeccaniche ed istomorfometriche del tessuto osseo sono risultate normali ed in particolare non sono stati riscontrati segni di alterata mineralizzazione né di fibrosi midollare o presenza di osso intrecciato non lamellare.

Recentemente sono stati pubblicati i risultati di un vasto studio clinico randomizzato e controllato con placebo, denominato MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) che ha arruolato ben 7.705 donne in postmenopausa, di età media 66,7 anni, tutte affette da osteoporosi, con o senza presenza di fratture all'inizio del trattamento. A tutte le pazienti è stato somministrato un supplemento di 500 mg/die di calcio e 400-600 UI/die di vitamina D. Dopo 36 mesi di trattamento, le pazienti che assumevano Raloxifene (60mg/die) hanno presentato, rispetto alle pazienti in placebo, un incremento del 2%-3% della BNID in tutti i siti scheletrici esaminati. Dopo 36 mesi di trattamento, le pazienti trattate con Raloxifene hanno presentato una significativa riduzione dell'incidenza di nuove fratture vertebrali rispetto al gruppo placebo (del 35%, per quanto riguarda il gruppo di donne con fratture prima dell'inizio della terapia, e del 50%, per quelle senza fratture all'inizio dello studio).

### c) I BISFOSFONATI.

I Bisfosfonati sono una classe di composti strutturalmente analoghi al pirofosfato inorganico, una sostanza capace di inibire l'aggregazione ectopica e la dissoluzione dei cristalli di fosfato di calcio. Essi conservano le proprietà chimico-fisiche del pirofosfato, ma essendo resistenti all'idrolisi enzimatica delle pirofosfatasi, risultano metabolicamente più stabili. I Bisfosfonati presentano un' elevata affinità per i cristalli di idrossiapatite e tendono a concentrarsi elettivamente nelle aree scheletriche a più elevato turnover con una quota assunta dal tessuto scheletrico proporzionale al turnover. Questi farmaci sono potenti inibitori del riassorbimento osseo attraverso l'inibizione dell'attività osteoclastica, anche se i macrofagi e gli osteoblasti sono altresì sensibili alla loro azione e potrebbero mediarne gli effetti sugli osteoclasti.

La potenza dei vari Bisfosfonati nell'inibire il riassorbimento osseo dipende dalla catena laterale della loro molecola ed è estremamente variabile (Tabella).

<b>BISFOSFONATO</b>	<b>POTENZA RELATIVA</b>
<b><i>Etidronato</i></b>	<b><i>1</i></b>
<b><i>Clodronato</i></b>	<b><i>10</i></b>
<b><i>Pamitronato e Neritronato</i></b>	<b><i>100</i></b>
<b><i>Alendronato</i></b>	<b><i>1011-1.000</i></b>
<b><i>Risetronato e Ihantironato</i></b>	<b><i>1000-10.000</i></b>
<b><u><i>Zoletironato</i></u></b>	<b><u><i>&gt; 10.000</i></u></b>

Il meccanismo d'azione attraverso il quale i Bisfosfonati bloccano l'attività degli osteoclasti non è uniforme: infatti, mentre quelli di prima generazione (Etidronato e

Clodronato) si sostituiscono al pirofosfato nella sintesi dell'ATP determinando la morte cellulare per mancanza di substrati energetici, mentre gli amino-bisfosfonati, contenenti un gruppo NH nella loro struttura (Pamidronato ed Alendronato) ed i Bisfosfonati azotati (Risedronato ed Ibandronato) impediscono la sintesi dello squalene dal mevalonato con conseguente regressione apoptotica cellulare..

1 Bisfosfonati sono i farmaci di prima scelta nelle osteopatie metaboliche caratterizzate da un aumento focale o generalizzato del turnover osseo, come il morbo di Paget, le metastasi ossee e le ipercalcemie neoplastiche e da qualche anno vengono impiegati anche nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoporosi, sia primitiva che secondaria. In modelli animali osteoporotici, oltre all'aumento della massa, è stata direttamente documentata la capacità di aumentare la resistenza meccanica e di determinare istologicamente la diminuzione della frequenza di attivazione, la riduzione della profondità delle cavità di riassorbimento e la positivizzazione del bilancio osseo nella singola unità metabolica di rimodellamento. I risultati istologici hanno fornito inoltre garanzie sulla qualità dell'osso neoformato, pur utilizzando dosi maggiori di quelle adottate in terapia.

### **1) Alendronato**

L'effetto dell'Alendronato sulla prevenzione delle fratture da osteoporosi è stato dimostrato dallo studio FIT (Fratture Intervention Trial), che è stato condotto su 6459 donne con BMD ridotto, allo scopo di valutare l'efficacia del farmaco nel ridurre l'incidenza delle fratture. Le pazienti reclutate sono state suddivise in due gruppi sulla base della presenza o meno di fratture vertebrali, dando origine a due bracci dello studio: FIT 1 (donne con pregressa frattura vertebrale) e FIT 2 (donne senza pregresse fratture vertebrali). Tutte le pazienti assumevano calcio e vitamina D die se l'apporto di calcio era ridotto. Il follow-up è stato di 2.9 anni per il FIT 1 e di 4.2 anni per il FIT 2.

Nel corso dello studio FIT 1 è stato evidenziato che le pazienti trattate con Alendronato presentavano un'incidenza di fratture vertebrali significativamente inferiore rispetto ai controlli; anche l'incidenza di fratture di femore è risultata ridotta nelle pazienti che assumevano Alendronato, con RR di circa 0.5. Lo studio FIT 2 ha evidenziato che le pazienti trattate presentavano un'incidenza di fratture vertebrali significativamente inferiore rispetto ai controlli (RR circa 0.5). Inoltre l'incidenza di fratture nel gruppo che assumeva placebo è risultato strettamente correlato con i valori di BMD ed il rischio di frattura è risultato maggiormente ridotto nelle pazienti con T-score femorale <-2.5 SI). In entrambi gli studi il gruppo trattato con Alendronato ha dimostrato un incremento della densità minerale ossea (a livello lombare e femorale) sia rispetto ai valori basali, sia rispetto ai controlli.

### **2) Risedronato**

Due importanti studi multicentrici controllati, condotti rispettivamente nel Nord America (NA) ed in Europa/Australia (EA) hanno valutato l'efficacia del Risedronato, somministrato alle dosi di 2.5 e di 5 mg die, associato a 1000 mg di calcio e 500 U di vitamina D (se con valori basali di 25 OH D inferiori a 40 nmol/l), in donne con osteoporosi postmenopausale: i due studi hanno coinvolto complessivamente 3684 donne con importante osteoporosi, tutte con 1 o 2 fratture vertebrali, che sono state seguite per tre anni. E' stato in generale rilevato dopo tre anni di trattamento un significativo incremento della densità minerale ossea a livello lombare (NA: +5.4%, p<0.05, rispetto al basale; EA: +5.9%, p<0.001, rispetto al gruppo di controllo) e del collo femorale (NA: +1.6%, p<0.05, rispetto al basale; EA: +3.1%, p<0.001, rispetto al

gruppo di controllo), nonché, rispetto al gruppo di controllo, una significativa riduzione nell'incidenza delle fratture sia vertebrali (NA: - 41%; p=0.003; EA: - 49%, p<0.001), sia non vertebrali (NA: - 39%, p=0.023; EA: -33%, p=0.063). Tale dato risultava assai significativo già dopo il primo anno (NA: - 65%, p<0.001; EA: - 61%, p<0.001).

### **3) Clodronato**

Recentemente sono stati pubblicati i risultati ad un anno (Interim report) di uno studio relativo al comportamento della BMD e dell'incidenza di fratture in un gruppo di pazienti di entrambi i sessi con osteoporosi postmenopausale o secondaria trattati con Clodronato (800 mg/die per os). Gli Autori hanno osservato un significativo incremento della densità minerale ossea a livello del rachide ed una significativa riduzione dell'incidenza delle fratture (5% vs 9%). Anche se occorre attendere il termine dello studio, previsto dopo 3 anni) prima di formulare un giudizio definitivo in ordine all'efficacia del clodronato sull'incidenza delle fratture, i risultati preliminari ad un anno sembrano promettenti

### **d) IL PARATORMONE.**

L'ormone paratiroideo (PTH) è in grado di stimolare la neoformazione ed il riassorbimento osseo e può incrementare o ridurre la massa ossea, in relazione alla modalità di sua somministrazione. Questa azione "bifasica" del PTH è stata sfruttata nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale con somministrazione giornaliera di 20 e 40 mcg della porzione 1-34 dell'ormone per via sottocutanea. I risultati dello studio che ha arruolato 9347 donne e che sono stati recentemente pubblicati sono assai positivi in ordine alla riduzione delle fratture vertebrali e non vertebrali, risultata assai significativa, ed all'incremento della massa ossea. Questo schema di trattamento, non ancora disponibile in Italia, ma di non lontana commercializzazione anche nel nostro Paese, costituisce un'ulteriore ed assai promettente opzione terapeutica dell'osteoporosi primitiva