

OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE: IL PUNTO DI VISTA DEL GINECOLOGO CASO CLINICO

M. Gallo, R. Favini, C. Buzio, L. Scatigna

Centro di Fisiopatologia del Climaterio – Cattedra “A”

Dipartimento Discipline Ginecologiche e Ostetriche dell'Università di Torino

(Direttore: Prof. M. Massobrio)

Si è presentata al nostro Centro la signora G., di anni 57, in menopausa dall'età di 53 anni perchè preoccupata riguardo i rischi connessi al proseguimento della terapia ormonale sostitutiva in corso e le possibili conseguenze della sospensione. Assume da 3 anni HRT, iniziata per intensa sintomatologia neurovegetativa. Attualmente gode di buona salute, è normopeso, conduce una vita sedentaria e fuma 10 sigarette al giorno. Ha familiarità di I grado per osteoporosi. L'ultimo controllo densitometrico eseguito con metodica DEXA a livello lombare ha evidenziato valori di osteopenia (quadro sovrapponibile agli accertamenti precedentemente eseguiti).

In base alla storia clinica ed alla documentazione presentata, si forniscono alla signora le seguenti informazioni sulla terapia in corso e sulla correzione dell'osteoporosi:

- è attualmente riconosciuta la più efficace nel ridurre la sintomatologia vasomotoria e neurovegetativa del climaterio;
- conserva e in qualche caso migliora la densità minerale ossea;
- richiede controlli regolari della mammella e dell'endometrio;
- l'uso corrente presenta un lieve aumento di rischio di carcinoma mammario: il rischio aumenta con la durata e scompare entro 5 anni dalla cessazione dell'uso;
- esistono farmaci con azione specifica antiriassorbimento.

Si sensibilizza la signora sull'importanza di un adeguato stile di vita: in menopausa la riduzione dell'assunzione dell'alcool, la cessazione del fumo di sigarette, una dieta equilibrata ed un'attività fisica regolare sono in grado di migliorare il benessere individuale e ridurre il rischio di malattie debilitanti.

OSTEOPOROSI POST-MENOPAUSALE: IL PUNTO DI VISTA DEL GINECOLOGO

M. Gallo, R. Favini, C. Buzio, L. Scatigna
Centro di Fisiopatologia del Climaterio – Cattedra “A”
Dipartimento Discipline Ginecologiche e Ostetriche dell'Università di Torino
(Direttore: Prof. M. Massobrio)

La caduta della produzione ovarica di estrogeni, che caratterizza l'età climaterica della donna, è la condizione responsabile dell'osteoporosi postmenopausale. Immediatamente dopo la menopausa si ha una fase di alto turnover a carico prevalentemente dell'osso trabecolare e quindi della colonna, con possibili fratture spontanee da schiacciamento: tale fase è tanto più intensa e precoce quanto più presto insorge il climaterio. Poiché la perdita totale della massa ossea è il risultato del rapporto tra neoformazione e riassorbimento, essa è funzione inversa di questo rapporto e funzione diretta della velocità di turnover.

Al mantenimento dell'omeostasi fosfo-calcica nell'osso partecipano fattori endocrini, quali gli steroidi sessuali (estrogeni, androgeni e progesterone), gli ormoni calciotropi (calcitonina, 1,25 diidrossi-vitamina D₃ e paratormone) e altri prodotti delle ghiandole a secrezione interna (glucocorticoidi, ormoni tiroidei, ormone della crescita e insulina), e fattori con origine ed effetti eminentemente locali, quali le prostaglandine e altri peptidi non ormonali (citochine e fattori di crescita).

Estrogeni: è noto da tempo che gli estrogeni esercitano, nei confronti del tessuto osseo, un effetto protettivo consistente nel blocco del turnover e quindi tanto del riassorbimento quanto della neoformazione. L'effetto bloccante il riassorbimento è sicuramente prevalente e ben documentato. Al contrario, l'azione frenante la neoapposizione è probabilmente solo un epifenomeno del primo. Si è visto infatti che gli estrogeni hanno proprietà stimolanti il ripristino della neoformazione ossea in vitro in animali ovariectomizzati trattati con bifosfonati allo scopo di bloccare completamente il turnover.

La presenza dei recettori per gli estrogeni è stata documentata nelle cellule della linea osteoblastica, negli osteoclasti e nei monociti-macrofagi. Ciononostante, il meccanismo con il quale essi regolano il metabolismo osseo non è ancora del tutto noto. L'attività degli estrogeni si esplica anche a livello extrascheletrico (tiroide, rene e intestino), dove è rivolta al controllo della sintesi degli ormoni calciotropi e alla modulazione della sensibilità tissutale nei loro confronti. Essi agiscono in particolare sulla calcitonina e sulla conversione renale della 25-idrossi-vitamina D₃ in 1,25-diidrossi-vitamina D₃.

Gli estrogeni negli osteoblasti e nelle cellule mononucleate periferiche:

1. inibiscono in vitro la produzione di IL-1 α , IL-1 β , IL-6 e tumor necrosis factor- α (TNF- α) e stimolano la liberazione di IL-1 ra (IL-1 receptor antagonist);
2. inducono la secrezione di IGF-I, di cui peraltro inibiscono la produzione epatica indotta dal GH, e delle IGF-BP, in particolare dell'IGF-BP4, che, frenando l'azione dell'IGF-I, crea una sorta di autocontrollo dell'effetto estrogenico;
3. stimolano la produzione di TGF- β e di altri fattori inibenti gli osteoclasti;
4. inibiscono la produzione della glicoproteina gp 130, a sua volta in grado di mediare le in-

fluenze biologiche di IL-6, IL-11 e LIF;

5. modulano la sintesi di M-CSF nelle cellule stromali e nei monociti, con conseguente soppressione della trasformazione dei preosteoclasti in osteoclasti.

Per quanto riguarda la linea osteoclastica gli estrogeni:

1. riducono nel midollo osseo il numero di CFU-GM, precursori cellulari degli osteoclasti;
2. ostacolano la conversione dei preosteoclasti in osteoclasti attraverso la soppressione dei fattori inducenti di origine osteoblastica (IL-6 e GM-CSF);
3. stimolano la sintesi osteoclastica di Transforming Growth Factor- β (TGF- β) con effetto inibente sulla maturazione e sulla funzione degli osteoclasti; in particolare favoriscono la formazione dell'isoforma TGF- β_3 che è coinvolta nell'apoptosi di queste cellule;
4. sopprimono l'attività funzionale degli osteoclasti prevenendo la formazione degli orletti a spazzola attraverso l'inibizione della sintesi di catepsina B e D e di fosfatasi acida tartrato-resistente.

Poiché l'osteoporosi è sicuramente una malattia sociale di importanza cardinale, è opportuno che tutte le donne vengano potenzialmente candidate alla prescrizione di una terapia e, qualora esistano condizioni di rischio e siano esenti da controindicazioni, vengano sottoposte a un trattamento di lunga durata.

Gli effetti della terapia ormonale sostitutiva possono essere classificati in due tipi diversi: effetti a breve termine ed effetti a lungo termine.

I primi, evidenziabili già dopo 2-3 anni di terapia, sono stati documentati da numerosi studi controllati con placebo e consistono principalmente nella prevenzione della caduta della densità minerale ossea, soprattutto in corrispondenza dell'osso trabecolare (rachide lombare) e, in misura minore, dell'osso corticale. Nei primi 12-18 mesi, il contenuto minerale osseo (BMC) tende addirittura all'aumento. Alcuni altri studi prospettici controllati hanno valutato gli effetti della terapia sostitutiva sulla densità minerale dell'anca, ottenendo risultati discordi e comunque suggerendo che la prevenzione dell'osteoporosi a questo livello necessita di dosi di estrogeni decisamente più elevate e di trattamenti più prolungati (Gray A.B., 1994). La terapia ormonale induce il rapido decremento dei markers di riassorbimento (piridinolina e crosslink), che si stabilizzano entro 3-6 mesi raggiungendo i livelli premenopausali e, successivamente, anche la diminuzione dei markers di neoformazione (fosfatasi alcalina ossea e osteocalcina). Dopo circa 12 mesi dalla sospensione della terapia, la perdita ossea riprende esattamente come nel periodo anteriore ad essa. Questi stessi effetti a breve termine sono stati evidenziati anche in donne in postmenopausa avanzata, ovvero in età comprese tra 60 e 80 anni.

Gli effetti a lungo termine della terapia ormonale non sono altrettanto ben documentati da studi prospettici randomizzati controllati con placebo. Uno studio effettuato su donne isteroannessietomizzate mostra che la prevenzione della perdita di massa ossea, valutata in corrispondenza del metacarpo, si mantiene prolungando il trattamento fino a 12 anni; d'altra parte, altri studi documentano un'efficacia variabile a seconda del distretto osseo considerato, evidenziando per esempio, durante il quarto e il quinto anno di terapia, un aumento del BMD in corrispondenza del rachide lombare e del radio rispetto alle donne non trattate, mentre la demineralizzazione persiste, seppure in misura ridotta, in corrispondenza del collo femorale e del trocantere (Lindsay R., 1987).

Una ricerca retrospettiva nell'ambito dello studio di Framingham ha dimostrato che il BMD del radio ultradistale aumenta lievemente con il protrarsi del trattamento estrogenico raggiungendo dopo 10 anni valori significativamente superiori a quelli delle donne non trattate, mentre il BMD del femore e della colonna vertebrale sono già significativamente aumentati dopo 7 anni di terapia; solo un terzo delle donne, però, era stato trattato per un periodo di tempo superiore a 7 anni. Nello stesso studio, le donne con meno di 75 anni che hanno utilizzato la terapia ormonale per almeno 7 anni presentano, in corrispondenza del collo del femore, del rachide e del radio ultradistale, BMD rispettivamente del 7,6%, dell'8% e del 19% più alti rispetto ai soggetti che non si sono sottoposti al

trattamento. Nei soggetti al di sopra dei 75 anni si rilevano invece, negli stessi distretti, valori rispettivamente soltanto dello 0,1%, del 3,9% e del 4,4% più alti nel gruppo trattato rispetto a quello non trattato (Felson D.T., 1993). Questi dati, pur con la riserva posta da un campione non molto esteso, dimostrerebbero che, almeno per quanto concerne il collo del femore, gli effetti della terapia sostitutiva si manifestano più tardivamente e tendono progressivamente a vanificarsi, finché ad un certo punto i valori delle donne sottoposte a terapia sostitutiva divengono sovrapponibili a quelli delle donne non trattate.

Non è facile stabilire se gli estrogeni siano efficaci nel prevenire le fratture; le terapie sostitutive vengono impiegate da donne in età climaterica, mentre le fratture, in particolare quelle del femore, si presentano generalmente nelle ottantenni. Tuttavia diversi studi epidemiologici, alcuni di coorte e altri caso-controllo, mostrano che la terapia sostitutiva riduce l'incidenza delle fratture qualora il trattamento abbia la durata di almeno 5 anni, e ancor più quando superi i 10. Uno studio prospettico di coorte dimostra che nelle donne anziane che stanno ancora assumendo estrogeni il rischio di tutte le fratture non spinali è ridotto rispetto a quello dei soggetti che non fanno uso di HRT, con un rischio relativo pari a 0,66. Gli effetti sono più evidenti nei soggetti che hanno iniziato la terapia entro i 5 anni dall'inizio della menopausa: in particolare, mostrano una riduzione cospicua del rischio di fratture dell'anca e del polso le donne ancora in trattamento. Al contrario, i soggetti che hanno fatto uso di estrogeni anche per periodi prolungati (10 anni) o con inizio precoce, ma hanno sospeso il trattamento da lungo tempo, non presentano una riduzione significativa del rischio di fratture (Cauley, 1995).

In conclusione, dall'esame della letteratura più recente si evince che un trattamento prolungato per più di 10 anni iniziato subito dopo la menopausa comporta una riduzione sensibile del rischio delle fratture vertebrali (-25%) e del polso (-30%), ma non produce giovamenti apprezzabili negli altri distretti e in particolare sul femore. Se il trattamento è iniziato 15 anni dopo la menopausa e prolungato fino a tarda età, i vantaggi nei confronti delle fratture vertebrali aumentano ulteriormente (-60%). Nel contempo compare anche una riduzione del rischio di fratture femorali (-30%). Il massimo vantaggio si ha però nel caso di un trattamento iniziato precocemente e protratto vita natural durante, con cui si osserverebbero riduzioni dell'80%, del 70%, del 75% e del 45% rispettivamente nelle vertebre, nel polso, nel femore e complessivamente in tutti i distretti ossei spinali. Va da sé che, al momento attuale, un protocollo di questo tipo è difficilmente proponibile per gli effetti collaterali della terapia ormonale soprattutto in età avanzata (Ettinger, 1993; Grady, 1993).

Va tenuto poi conto del fatto che l'impiego della terapia sostitutiva può prevenire le fratture ossee non solo per gli effetti sulla densità minerale, ma anche per il miglioramento psicofisico e neuromuscolare che essa produce, anche se i dati in merito non sono del tutto univoci.

Rifacendoci alla *Consensus Development Conference* tenutasi ad Amsterdam nel 1996 e alle linee guida presentate dalla *North American Menopause Society* nel gennaio 2000, la terapia ormonale dovrebbe essere iniziata subito dopo l'insorgenza della menopausa; tuttavia, è possibile prescriberla anche a distanza di alcuni anni. La durata del trattamento dovrebbe essere superiore a 7 anni per ottenere la riduzione significativa dell'incidenza delle fratture.

BIBLIOGRAFIA

1. Cauley JA; Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med*, 1995; 122: 9

2. Consensus Development Conference. World Congress on Osteoporosis, Amsterdam 1996
3. Ettinger B, Grady D; The waning effect of postmenopausal estrogen therapy on osteoporosis. *N Eng J Med*, 1993; 329: 1192
4. Felson DT; The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Eng J Med*, 1993; 329: 329
5. Genazzani AR; Hormone replacement therapy: the perspectives for the 21st century. *Maturitas*, 1999; 32: 11
6. Gray AB; Continuous combined estrogen-progestin therapy is well tolerated and increases bone density at the hip and spine in postmenopausal osteoporosis. *Clinical Endocr*, 1994; 40:671
7. Kanis JA; Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Ost Int* 1997; 7; 390
8. Massobrio M; Fisiopatologia clinica e trattamento del climaterio femminile. Ed. Centro Scientifico Editore, 1998
9. Utian WH; A decision tree for the use of estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy in postmenopausal women: Consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause*, 2000; 7: 76