

Osteoporosi secondarie: quale ruolo per la terapia calcio-vitaminica?

La diagnosi di "osteoporosi secondaria" viene posta ogni qualvolta, in presenza di ridotta massa ossea, è possibile identificare una precisa causa scatenante, con rilievo preponderante rispetto alla menopausa o all'invecchiamento eventualmente coesistenti. In questa rassegna si è posta particolare enfasi su alcune delle cause più frequenti di osteoporosi secondaria, in modo particolare quella da ipercortisolemia. Fra le forme associate ad altre malattie, sono state trattate soprattutto l'anoressia nervosa e l'ipogonadismo maschile. Sebbene il riconoscimento delle cause di osteoporosi secondarie sia spesso complesso, questo non è il caso delle terapie croniche con corticosteroidi, per le quali è ampiamente dimostrato l'effetto deleterio sulla massa ossea e sul rischio di frattura. Nonostante ciò la profilassi degli effetti ossei indesiderati, che deve prevedere per lo meno la somministrazione di adeguate dosi di calcio e vitamina D, non è ancora praticata in modo sistematico in tutti i pazienti esposti cronicamente a tale rischio. (*Trends Med* 2002; 2 (3):109-...).

© 2002 Pharma Project Group srl

Le osteoporosi secondarie sono conseguenza di molteplici patologie o farmaci e ciò ne rende la classificazione poco agevole e per certi versi arbitraria¹, anche per una inevitabile confusione tra vere e proprie cause di osteoporosi secondaria e fattori di rischio dell'osteoporosi postmenopausale o senile, quali ad esempio il fumo, la sedentarietà o la menopausa precoce. Il trattamento di tali forme, che rappresentano fino al 20% di tutte le diagnosi di osteoporosi e che sono percentualmente più frequenti nel sesso maschile, non può prescindere da un corretto inquadramento diagnostico, che spesso consente di ottenere migliori risultati terapeutici grazie alla correzione almeno parziale delle cause pri-

marie². Le principali cause di osteoporosi secondaria sono, oltre all'iperparatiroidismo primario ed altre endocrinopatie a bassa prevalenza:

- ipercortisolemia
- assunzione prolungata di alcuni farmaci
- ipertiroidismo
- ipogonadismo.

Meno frequenti, ma ugualmente importanti, sono alcune malattie croniche intestinali, epatiche e renali, che determinano alterato assorbimento intestinale del calcio e/o metabolismo della vitamina D³. Alcune emopatie e malattie reumatiche infiammatorie ad impronta autoimmune possono indurre osteoporosi determinando un incremento dei processi di riassorbimento



Sergio Ortolani

Centro per le Malattie del Metabolismo
Osseo
Istituto Auxologico Italiano IRCCS
Via Ariosto, 13
20145 Milano

osseo. Infine l'abuso di alcool e le gravi carenze nutrizionali, specie quelle correlate alle patologie del comportamento alimentare, ed il fumo possono essere altrettante cause di osteoporosi secondaria¹⁻³ (tabella 1). Tutti i fattori citati, ed altri ancora sottesi alla patologia in esame, sono spesso finemente correlati fra loro (figura 1).

Osteoporosi iatrogene

Il trattamento con glucocorticoidi e con altri immunosoppressori è gravato da effetti collaterali frequenti e talora severi. Nel caso specifico dei corticosteroidi, i pazienti trattati con dosi elevate e per lunghi periodi manifestano effetti sistemici a carico di numerosi organi e tessuti: obesità viscerale con atrofia dei depositi grassi periferici, assottigliamento cutaneo con aumentata fragilità capillare ed ecchimosi, ritenzione idrica severa, lisi della muscolatura striata e riduzione della massa ossea con aumentata frequenza di fratture atraumatiche. Effetti diversi sul metabolismo osseo, ma comunque caratterizzati da per-

dita netta di osso, si riscontrano anche per altri farmaci; in questa rassegna tuttavia saranno trattate in modo più estensivo le osteoporosi da glucocorticoidi e con minore enfasi essendo molto meno frequenti, quelle indotte da ciclosporina da eparina.

Glucocorticoidi

Le osteoporosi da glucocorticoidi hanno guadagnato negli ultimi anni una posizione dominante nel panorama delle patologie farmaco-correlate, grazie all'ampia diffusione di questa classe di farmaci in molte patologie croniche a prevalente componente infiammatoria. A fronte di questa constatazione, numerosi studi di sorveglianza epidemiologica rivelano che la maggior parte dei pazienti trattati con corticosteroidi non riceve adeguate misure di prevenzione. Infatti, il grado di consapevolezza del rischio di frattura è molto basso e di conseguenza la prevenzione dell'osteoporosi steroidea è ancora molto scarsa, come rilevato in molti Paesi e soprattutto in Gran Bretagna, risultando attuata soltanto nel 6-14% dei casi a rischio^{4,6}.

Nonostante l'impiego cronico di farmaci osteopenizzanti sia molto aumentato negli ultimi anni, consentendo il controllo di numerose malattie a prevalente componente infiammatoria, la consapevolezza del rischio di frattura continua a rimanere basso, con i risultati che le misure di prevenzione vengono pianificate ed attuate solo nel 10% dei soggetti a rischio.

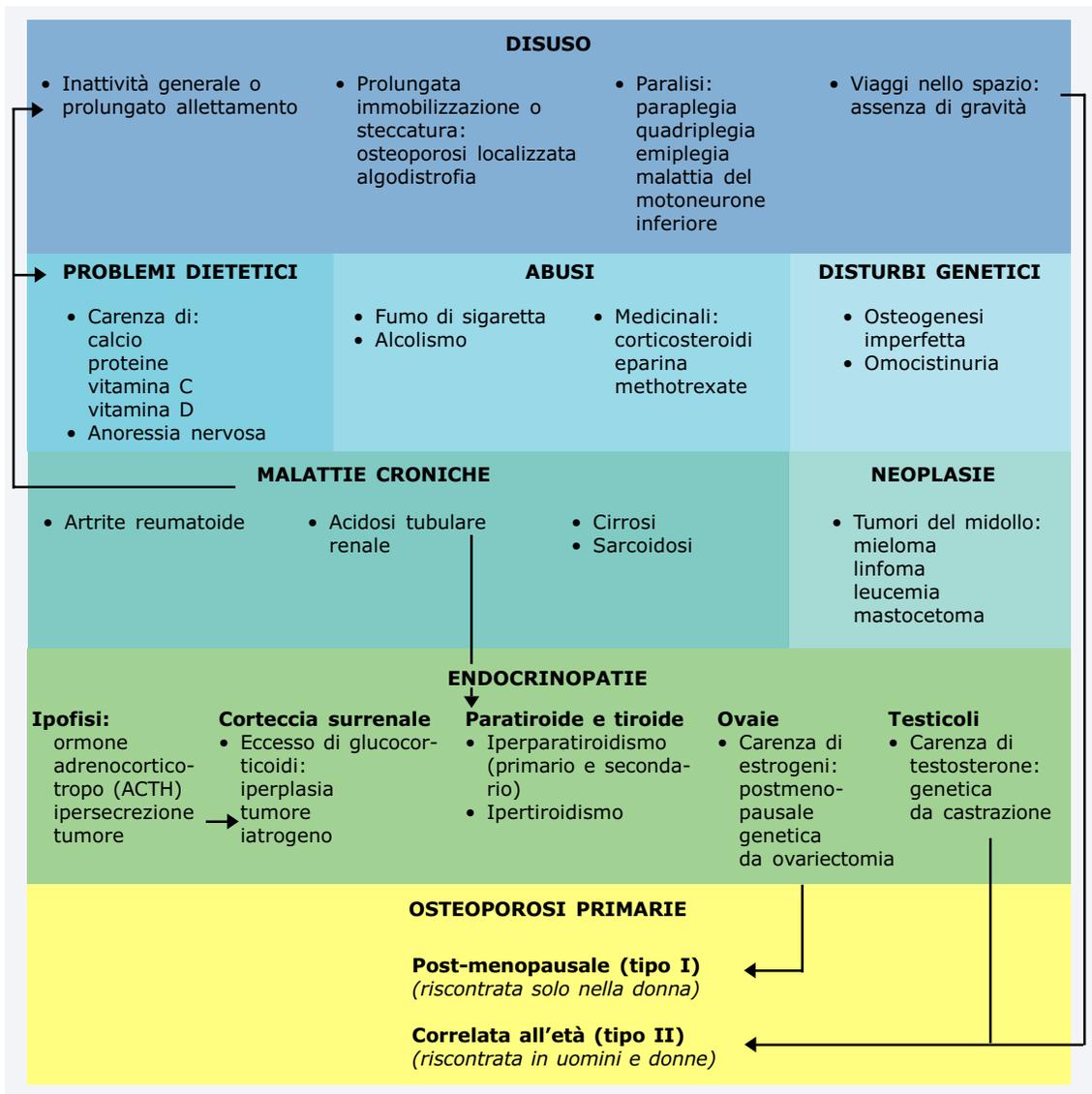
Incidenza

L'assunzione di glucocorticoidi è la causa più comune di osteoporosi da farmaci e, nell'adulto maschio, è in assoluto la più frequente: il 16-18% di tutti i casi diagnosticati nel maschio è da corticosteroidi. I dati disponibili suggeriscono un'incidenza di osteoporosi nei soggetti trattati pari al 30-50%, un valore compatibile con la frequenza registrata nella Sindrome di Cushing (~50%). In linea di massima si può affermare che i pazienti trattati con alti dosaggi vanno incontro a rapida perdita di osso

Tabella 1. Principali cause di osteoporosi secondaria.

Malattie endocrine	Cause iatrogene	Malattie croniche e autoimmuni
Sindrome di Cushing Ipogonadismo Iperparatiroidismo Iperparatiroidismo Disfunzioni pituitarie	Corticosteroidi Eparina Ciclosporina A Colestiramina Anticonvulsivanti Methotrexate Ormone tiroideo Anticoagulanti	Artrite reumatoide e connettiviti Disturbi intestinali infiammatori Sindromi da malassorbimento Malattia renale cronica Malattia polmonare cronica Trapianto d'organo Granulomatosi Mastocitosi sistemica
Neoplasie ematologiche	Malattie genetiche	Altre cause
Mieloma multiplo Linfomi e leucemie Talassemia Malattia di Gaucher	Osteogenesi imperfetta Omocistinuria Sindrome di Ehlers-Danlos Sindrome di Marfan	Anoressia nervosa Abuso di alcool Immobilizzazione Gravidanza Carenze nutrizionali

Figura 1. Correlazioni metaboliche e funzionali fra le varie cause di osteoporosi.



ed il 30-35% subisce fratture vertebrali per schiacciamento entro il 2° anno di trattamento. Un recente studio epidemiologico⁷ particolarmente ampio (circa 250.000 casi trattati con cortisonici e altrettanti controlli) indica che il rischio di fratture dell'anca risulta aumentato del 77% per dosi di prednisone di 2.5-7.5 mg/die e del 127% per dosi > 7.5 mg/die, mentre per le fratture vertebrali l'incremento di rischio è rispettivamente del 159% e del 418% per gli stessi dosaggi di prednisone. Sor-

prendentemente, il rischio di fratture di polso viene scarsamente influenzato dalla terapia cortisonica, con un eccesso di rischio del 19% solo nel gruppo trattato con la dose più elevata. Il medesimo studio ha messo in evidenza, per la prima volta, che l'incremento di rischio di frattura è estremamente rapido, comparso già dopo tre mesi di trattamento, riducendosi però altrettanto prontamente alla sospensione della terapia e riavvicinandosi ai valori di base dopo un anno dalla sospensione.

La velocità e l'entità della perdita ossea è funzione di molti parametri:

- via di somministrazione
- dose giornaliera e cumulativa
- durata del trattamento
- fattori di rischio concomitanti.

Uno degli steroidi più frequentemente utilizzati nelle malattie reumatiche è il prednisone e molti dati si riferiscono all'impiego di questa molecola. Sulla scorta di diversi studi, la perdita di massa ossea risulta essere significativa per dosi di prednisone

ne >7,5 mg/die per almeno tre mesi ed effetti importanti sono stati rilevati per dosi cumulative di 10 g. In uno studio prospettico della durata di un anno, la perdita di massa ossea è stata correlata alla dose di prednisone: nessun effetto importante è stato rilevato per dosi medie giornaliere <8 mg/die (figura 2). Tuttavia, i dati prima citati, indicando che il rischio di frattura aumenta molto precocemente ed anche per dosi di soli 2,5 mg/die, suggeriscono che la fragilità ossea dell'osteoporosi cortisonica si realizza probabilmente anche attraverso meccanismi indipendenti dalla densità ossea. Numerosi altri studi hanno inoltre evidenziato che esiste un meccanismo di adattamento che riduce progressivamente la velocità di perdita dopo i primi mesi di trattamento, fino a raggiungere un tasso di perdita costante dopo 6-12 mesi⁹. In anni recenti, l'introduzione delle formulazioni inalatorie per il trattamento dell'asma cronico e della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) ha sollevato il quesito se questo tipo di formulazione offrisse un profilo di sicurezza maggiore rispetto alla via orale. Il vasto impiego di queste formulazioni negli ultimi anni ha evidenziato che il rischio

è minore per la via inalatoria rispetto a quella orale, ma rimane comunque considerevole¹⁰⁻¹¹. In particolare, un recente studio prospettico controllato ha dimostrato che la terapia cortisonica cronica per via inalatoria in donne premenopausali affette da asma determina una piccola ma significativa perdita ossea a carico del tratto prossimale del femore e della regione trocanterica, mentre non modifica la densità ossea della regione del collo femorale né di quella vertebrale¹².

Poiché l'effetto è risultato essere chiaramente dose-dipendente, con una riduzione annua della densità ossea femorale dello 0,7% nel gruppo trattato con dosi più elevate (1,4 mg/die di triamcinolone acetone), appare necessario individuare con esattezza la dose minima efficace a controllare i sintomi anche quando i corticosteroidi vengono somministrati per via inalatoria.

In un recente studio, pazienti maschi con età ≤ 50 anni e diagnosi di BPCO sono stati stratificati in 2 gruppi in relazione alla via di somministrazione (steroidi inalatori *vs* sistemici) e confrontati con un gruppo analogo non trattato¹³. In ciascun gruppo è stata misurata la prevalenza di fratture vertebrali. I risul-

tati sono evidenziati in tabella 2. Questo studio ha permesso di stabilire che l'assunzione di steroidi per via inalatoria conferisce un significativo incremento del rischio di frattura, sebbene meno spiccato rispetto alla terapia per via sistemica. Inoltre, la valutazione del tipo di frattura ha permesso di evidenziare fratture più severe, e più frequentemente multiple, nei soggetti trattati per *vs*.

Patogenesi

Molti meccanismi sono coinvolti nella genesi della perdita ossea indotta da glucocorticoidi. I principali sono: ridotta neoformazione ossea, aumentato riassorbimento osseo, ridotto assorbimento intestinale ed aumentata escrezione renale di calcio, con conseguente aumento del paratormone, ed infine inibizione della secrezione di ormoni sessuali. Per ognuna di queste alterazioni esistono dimostrazioni convincenti, ma alla luce degli studi più recenti appare sempre più evidente il ruolo tra tutti predominante dell'azione dei glucocorticoidi sulla funzione osteoblastica e quindi sulla formazione ossea. Infatti, le caratteristiche istologiche principali dell'osteoporosi da corticosteroidi sono la ridotta velocità di formazione ossea, la riduzione dello spessore trabecolare e l'evidenza di necrosi cellulare *in situ*¹⁴. Inoltre, il complesso sistema di interconnessione canalicolare che collega gli osteociti e gli osteoblasti quiescenti (lining cells) che ricoprono la superficie ossea risulta alterato, potendone risultare disturbati i processi di riparazione ossea con incremento della fragilità ossea. Questi aspetti vengono spiegati dalle recenti acquisizioni che hanno dimostrato non solo una ridotta differenziazione degli

Figura 2. Perdita media annua (%) del valore di BMD in pazienti trattati con vari dosaggi di prednisone. (Dati rielaborati da Ruegsegger et al⁸).

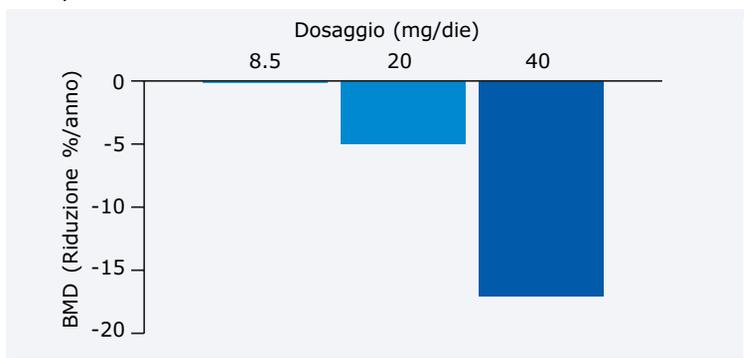


Tabella 2. Prevalenza di fratture vertebrali in pazienti con BPCO in rapporto al tipo di steroide assunto a parità di dose. La dose media in questo studio era compresa fra 5 mg/die (85%) e 10 mg/die (15% dei trattati) (Dati adattati da McEvoy CE et al 1998¹³).

Trattamento	Fratture (%)
Nessuno	48,7
Prednisone sistemico	63,3
Prednisone inalatorio	57,1

osteoblasti, ma anche una induzione da parte dei corticosteroidi dell'apoptosi di osteoblasti e osteociti^{14,15}.

Una azione negativa sul bilancio metabolico osseo viene inoltre esplicata dalla diminuita efficienza dei meccanismi di trasporto del calcio, conseguenza della generale inibizione della sintesi proteica indotta dai glucocorticoidi. La ridotta espressione dei recettori di membrana per la vitamina D e la ridotta sintesi di proteine vettrici del calcio sono responsabili sia del diminuito assorbimento intestinale che dell'aumentata clearance renale dello ione per ridotto riassorbimento tubulare (figura 3). Queste alterazioni possono determinare una stimolazione compensatoria del paratormone, responsabile di un aumento relativo del riassorbimento osseo, che pur essendo raramente elevato in termini assoluti, diviene eccessivo rispetto alla formazione ossea depressa (tabella 3).

Prevenzione

Le prime Linee Guida dell'American College of Rheumatology

(ACR) su diagnosi, prevenzione e trattamento dell'osteoporosi da glucocorticoidi risalgono al 1996¹⁶. Già in quella occasione la terapia calcio-vitaminica veniva indicata come presidio essenziale per la riduzione del rischio di frattura. Negli ultimi cinque anni il ruolo della profilassi con calcio e vitamina D si è ulteriormente confermato come uno dei capisaldi per il controllo di questa condizione, come si deduce dal più recente update dell'ACR¹⁷. Un aspetto molto importante contenuto in questa revisione è che la perdita di massa ossea è controllata dalla terapia combinata Ca/Vitamina D ma non dalla sola supplementazione calcica.

Nello studio di Buckley et al. pazienti con artrite reumatoide trattati per oltre due anni con 5-6 mg/die di prednisone perdevano massa ossea in misura del 2%/anno (vertebre lombari) in assenza di profilassi calcio-vitaminica (figura 4); la demineralizzazione era invece inibita, con recupero di BMD (+0.7%/anno), nei pazienti trattati con calcio carbonato (1 g/die) e vi-

tamina D (500UI)¹⁸.

Sulla base di questo ed altri studi l'American College of Rheumatology suggerisce che: *la supplementazione calcio-vitaminica dovrebbe essere instaurata in tutti i pazienti in trattamento con glucocorticoidi. Nel caso in cui si impieghi una forma attiva della vitamina D, i soggetti trattati devono essere valutati periodicamente per i valori plasmatici ed urinari di calcio; se questi dovessero risultare maggiori del limite massimo, il dosaggio della vitamina D deve essere ridotto.*

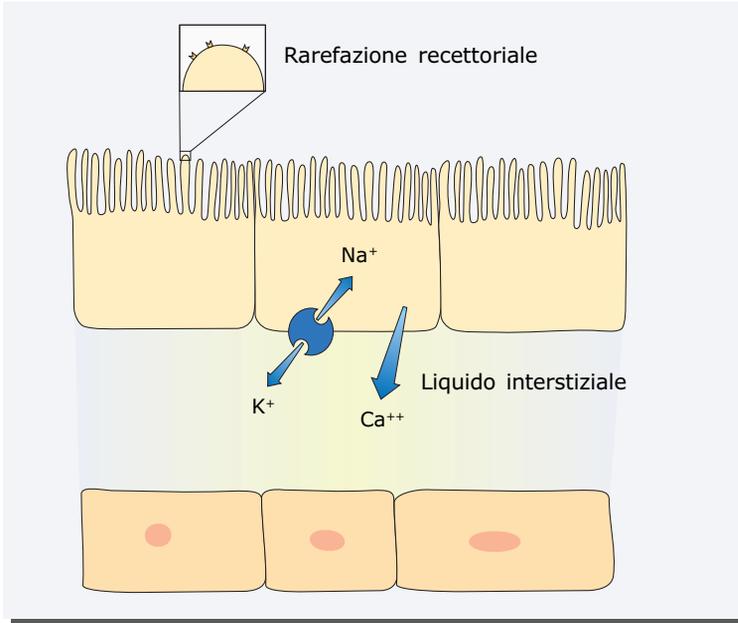
Recentemente è stato dimostrato anche l'efficacia degli aminobisfosfonati alendronato e risedronato nel trattamento dell'osteoporosi da corticosteroidi, con incremento della massa ossea e prevenzione delle fratture vertebrali^{19, 20}, ma anche impiegando questi farmaci, la supplementazione con calcio e vitamina D è sempre necessaria.

Nei pazienti asmatici o con broncopneumopatia cronica ostruttiva trattati cronicamente con corticosteroidi, la scelta della via inalatoria riduce l'entità di osso perso in misura sensibile rispetto alla via sistemica. La perdita di osso rimane comunque apprezzabile (~1%/anno) e proporzionale al dosaggio impiegato.

Tabella 3. Principali fattori che alterano il metabolismo osseo in pazienti trattati con glucocorticoidi.

Rallentamento della neo-formazione	Altri fattori
↓ differenziazione di osteoblasti	↓ assorbimento di Ca ⁺⁺ a livello intestinale
↑ apoptosi di osteoblasti e osteociti	↑ escrezione di Ca ⁺⁺ a livello renale
↓ fattori di crescita dell'osso	↓ produzione di estrogeni e androgeni
↓ sintesi di proteine ossee	

Figura 3. Alterazioni nell'assorbimento del calcio da parte dell'epitelio duodenale. L'aumento delle concentrazioni di cortisolo induce ridotta sintesi di recettori di membrana, con ridotta captazione di ione Ca^{++} . Inoltre la iporegolazione della pompa Na^+/K^+ sul versante sieroso induce un aumentato traffico di ioni Ca^{++} con un effetto di "diluizione".



Ciclosporina

Questo immunosoppressore inibisce la cascata delle citochine infiammatorie, agendo specificamente sulla linea T-linfocitaria²¹. Essendo stato notato un diminuito riassorbimento osseo in cavie trattate con ciclosporina^{22,23}, si era originariamente ipotizzato che la sostituzione parziale dei glucocorticoidi con ciclosporina potesse ridurre il rischio di osteoporosi. Tuttavia, Movsowitz *et al.*²⁴ hanno dimostrato che la ciclosporina causa severa osteopenia, portando ad un turnover osseo molto elevato, anche in assenza di disfunzione renale. La valutazione della densità ossea condotta su pazienti in terapia con ciclosporina e basse dosi di prednisone ha evidenziato una riduzione di BMD progressiva e cospicua ancora dopo 18 mesi di trattamento (figura 5).

Sebbene in questi pazienti non sia agevole separare l'effetto dei

glucocorticoidi da quello della ciclosporina, sembra provato che quest'ultima contribuisce sensibilmente alla riduzione di BMD.

Eparina

L'associazione fra osteoporosi ed assunzione di eparina, in forma sia sodica sia calcica, è nota

da oltre trent'anni. Per indurre la patologia si richiedono dosaggi elevati ($>15.000\text{UI}/\text{die}$) ed un uso prolungato (oltre 4-5 mesi)²⁶. Ginsberg *et al.* hanno mostrato che donne in pre-menopausa trattate con eparina per più di 1 mese presentano densità ossea inferiore rispetto ai controlli di pari età²⁷. Studi su cavie mostrano che sia le eparine non frazionate (UH) sia quelle a basso peso molecolare (LMWE) causano osteoporosi²⁸: Mitzsch *et al.* hanno rilevato una notevole riduzione di BDM, dose-dipendente, in ratti trattati con eparina, senza differenze fra UH e LMWH, purchè si somministrino dosi in grado di inibire in misura simile il fattore anti Xa. In altri studi, le LMWH sono risultate meno dannose^{29,30}. La patogenesi di questa forma di osteoporosi secondaria non è ancora chiaramente compresa, ma si ritiene che l'eparina possa causare un aumentato riassorbimento osseo accrescendo il numero di osteoclasti differenziati ed intensificandone l'attività³¹.

Osteoporosi secondarie ad altre patologie

Ipercorticosurrenalismo

Figura 4. Effetto della supplementazione calcio-vitaminica sulla BMD in pazienti trattati con prednisone a dosi medie (5.5 mg/die). Le misurazioni sono state condotte sia sul rachide lombare che sul grande trocantere.

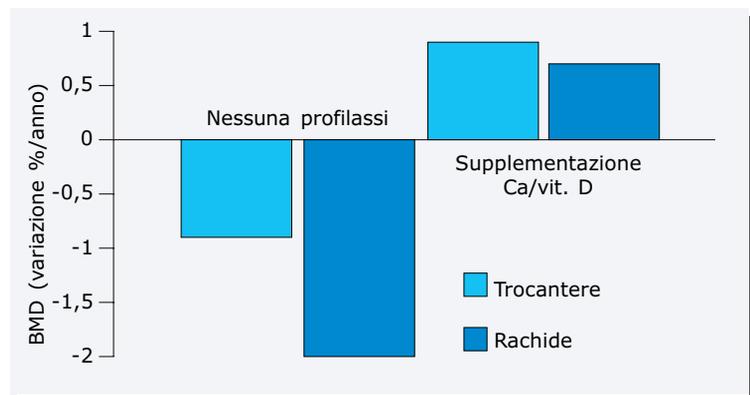
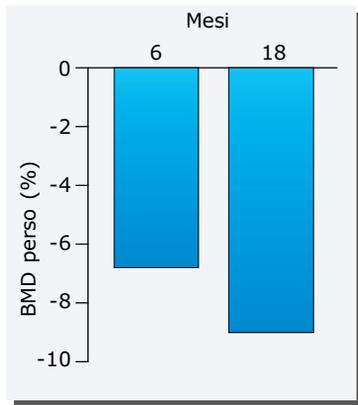


Figura 5. Riduzione della BMD in pazienti trattati con ciclosporina e basse dosi di prednisone. (Dati adattati da Julian BA et al 1991²⁵).



L'eccesso endogeno di glucocorticoidi si riduce sostanzialmente alla sindrome di Cushing (SC), descritta per la prima volta nel 1932 e caratterizzata, fra l'altro, da osteoporosi severa. Indipendentemente dall'eziologia, la SC si manifesta in seguito a ipersecrezione surrenalica di cortisolo imputabile a iperplasia surrenale bilaterale. Questa è a sua volta secondaria a patologie dell'ipofisi anteriore, caratterizzate da iperstimolazione surrenalica con secrezione abnorme di ormone adrenocorticotropo (ACTH). L'iperplasia surrenalica è tre volte più frequente nella donna rispetto all'uomo e insorge più spesso nella terza e quarta decade di vita. Nei pazienti affetti sono riportati livelli di cortisolo plasmatico alla mezzanotte >140 nmol/l, valori di cortisolo libero nelle urine >200 nmol/24h³² e un'incidenza di osteoporosi del 50%³³. L'ipercortisolemia endogena induce osteoporosi mediante meccanismi complementari e sinergici in larga parte sovrapponibili a quelli precedentemente citati per la forma iatrogena. La diminuita neo-formazione ossea si accompagna ad una pre-

valenza relativa del riassorbimento, ad una minor secrezione di steroidi gonadici, ad un decremento nell'assorbimento intestinale netto di Ca^{++} con aumentata escrezione renale dello ione. La diminuita secrezione gonadica è correlata ad un rilascio minore di gonadotropine a seguito di una stimolazione meno efficiente da parte del GnRH sull'ipofisi^{34,35} e ad una probabile azione diretta sulle gonadi inibente la secrezione di estradiolo e testosterone³⁶⁻³⁹.

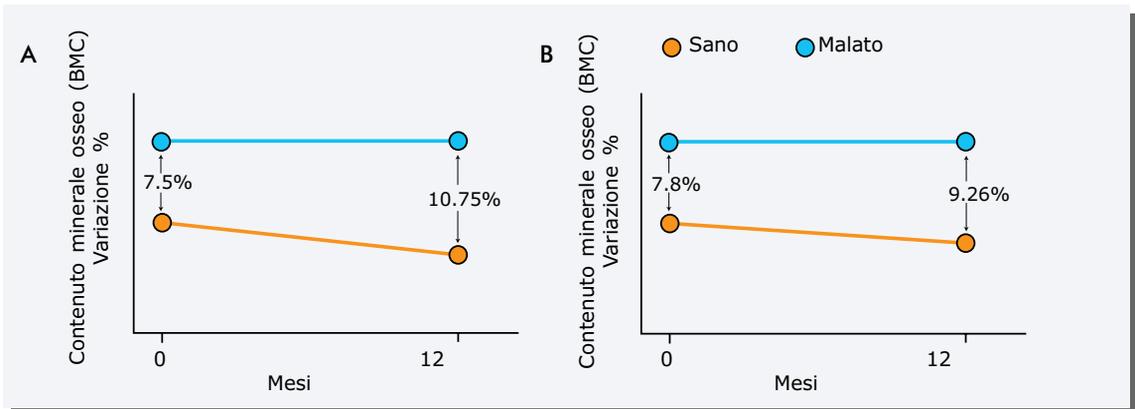
Malattie reumatiche e del connettivo

L'artrite reumatoide (AR) ed altre malattie del connettivo sono associate ad osteoporosi secondaria locale, di cui l'esempio più tipico è l'osteoporosi iuxarticolare e subcondrale che interessa il tessuto osseo limitrofo alle articolazioni interessate attivamente dalla malattia e che costituisce uno dei segni più frequenti e precoci dell'artrite reumatoide. Il rilascio locale di citochine infiammatorie è sicuramente il principale fattore responsabile dell'incrementato riassorbimento osseo e della rapida comparsa di osteoporosi locale in corrispondenza delle articolazioni colpite. L'aumentata prevalenza di osteoporosi sistemica e di fratture è oggi a ampiamente documentata nei pazienti affetti da artrite reumatoide e da altre connettiviti, benché sia ancora incerto se tale rischio sia da attribuire alla patologia in sé, come conseguenza di elevati livelli di mediatori infiammatori o piuttosto a fattori esterni o conseguenti alla malattia medesima⁴⁰⁻⁴⁷. Sulla base di una revisione critica dei numerosi studi, appare probabile che la maggiore suscettibilità a sviluppare osteoporosi sistemica nell'artrite reuma-

toide sia da attribuire principalmente alla ridotta funzionalità motoria, alla ridotta massa muscolare ed alla terapia steroidea. Si è osservato che la perdita di massa ossea è maggiore nei primi anni di malattia, coinvolge il femore prossimale più che il rachide ed è fortemente correlata all'impegno funzionale; con la progressione della malattia, l'entità dell'osteoporosi sembra correlarsi prevalentemente all'impegno della terapia steroidea⁴⁰⁻⁴². La presenza nelle urine di un'elevata quantità di peptidi derivanti dalla distruzione del collagene maturo può essere espressione sia di un eccessivo riassorbimento osseo, sia di un esteso coinvolgimento della cartilagine nel processo patologico⁴³⁻⁴⁵. In anni recenti alcuni Autori hanno evidenziato che l'osteoporosi associata all'artrite reumatoide è correlata anche ad una ridotta attività osteoblastica⁴⁴. In un studio prospettico si è misurato il contenuto minerale osseo (BMC) della mano, paragonando i dati ottenuti a quelli rilevati in controlli sani. I risultati sono riportati in figura 6. La velocità

La supplementazione con calcio e vitamina D₃ è ritenuta essenziale dalle Linee Guida della maggior parte delle Istituzioni internazionali. Con specifico riferimento all'American College of Rheumatology, la profilassi antiosteoporotica viene suggerita come essenziale in tutti i pazienti trattati con corticosteroidi. Viene inoltre sottolineato come la profilassi debba basarsi sulla contemporanea somministrazione di calcio e vitamina D₃ piuttosto che dei singoli principi attivi.

Figura 6. Andamento del contenuto minerale osseo della mano in pazienti affetti da AR vs controlli sani. A) Donne; B) Uomini. Dati corretti per età, peso e altezza. (Dati da Deodhar AA⁴⁶).



di perdita della massa ossea risulta più elevata nelle prime fasi della malattia, con un decremento nelle fasi successive.

Malattie infiammatorie intestinali croniche

La rettocolite ulcerosa (RC) e il morbo di Crohn (MC) costituiscono un fattore di rischio osteoporotico; nel caso del Morbo di Crohn l'osteoporosi sembra essere indipendente dall'uso di corticosteroidi^{48,49}, e correlata all'alterato assorbimento del Ca^{++} . Nello studio di Compton *et al.*⁵⁰ su soggetti con malattie infiammatorie intestinali (IBD) di varia entità l'osteoporosi, definita come BMD inferiore di oltre 2SD rispetto ai

controlli di pari età e sesso, è stata osservata nel 30.6% dei casi. Altri studi hanno registrato una prevalenza di osteopenia ancor maggiore: 31-59%⁵¹⁻⁵³. Queste malattie sono caratterizzate da eccessiva produzione di citochine pro-infiammatorie (IL-1 e IL-6) responsabili di aumentato riassorbimento osseo⁵⁴ (figura 7); inoltre, le patologie infiammatorie intestinali sono caratterizzate da malassorbimento di calcio, malnutrizione, necrosi tumorale e carenza di vitamina D^{55,56}. Tale deficit si riscontra nel 30% dei pazienti con malattia di Crohn⁵⁷ e nel 62% di soggetti con addizionale resezione del tenue⁵⁸. Tuttavia, alcuni recenti studi indicano che il ri-

schio è maggiore nel MC rispetto alla RC e che un ruolo rilevante nella riduzione di densità ossea è da attribuire alla assunzione massiva di corticosteroidi^{59,60}.

La prevenzione dell'osteoporosi nelle malattie infiammatorie croniche riveste un ruolo primario (figura 8). Tutti i pazienti che iniziano la terapia con glucocorticoidi dovrebbero essere sottoposti a profilassi, con supplementazione di calcio (1000-1200 mg/die) e vitamina D (800 UI/die). La vitamina D può essere somministrata anche ogni 2-3 settimane al dosaggio di 50-000 UI, monitorando contemporaneamente i livelli sierici e urinari dello ione^{61,62}. Nei casi di patologie intestinali con associato malassorbimento può essere necessario ricorrere alla via parenterale per la vitamina D e all'impiego di dosi più elevate. Infatti, la vitamina D è liposolubile ed è soggetta, essendo escreta con la bile, ad una circolazione enteroepatica, la cui interruzione in caso di malassorbimento ne determina significativa dispersione intestinale. In questi casi è necessario monitorare i livelli circolanti di 25-OH-vitamina D per adattare la dose somministrata al reale fabbisogno.

Figura 7. Meccanismo d'azione dei Mediatori pro-infiammatori, rilasciati in corso di malattie sistemiche, nella patogenesi dell'osteoporosi.

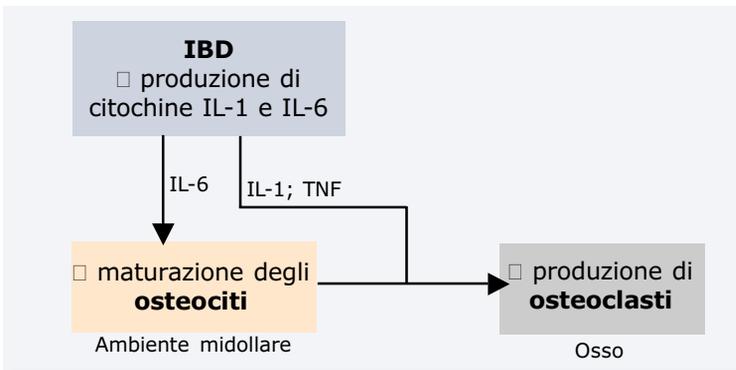


Figura 8. Algoritmo per la profilassi e il trattamento dell'osteoporosi secondaria a disturbi infiammatori intestinali. (Adattamento da American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guideline¹⁶).

Ipogonadismo

Nel maschio l'ipogonadismo può essere associato ad endocrinopatie congenite (deficit testicolare primitivo), come la sindrome di Klinefelter, o a forme secondarie. Le forme di ipogonadismo secondario risultano osteopenizzanti anche se contratte in età adulta, poichè l'apporto androgenico è essenziale al mantenimento della massa ossea: ipogonadismo si riscontra nel 15-20% dei maschi valutati per fratture vertebrali⁶³. L'associazione ipoandrogenismo e perdita di massa ossea è dimostrabile misurando la densità ossea in giovani maschi sottoposti a castrazione chirurgica o clinica: sia gli indici biochimici di riassorbimento che quelli di

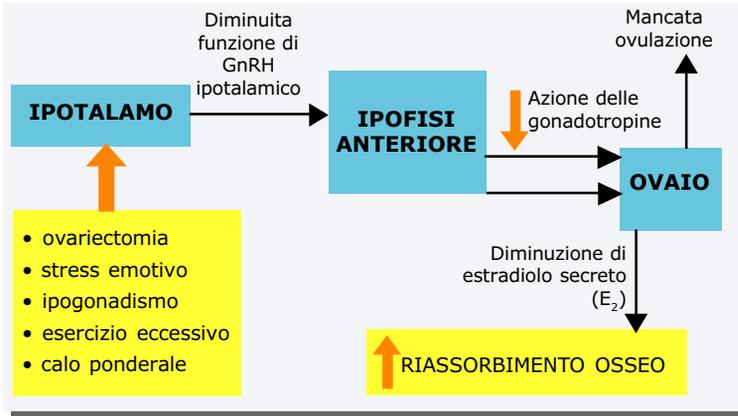
formazione ossea risultano significativamente aumentati⁶⁴. Negli ultimi anni si sono inoltre diffusi numerosi protocolli contenenti farmaci inibitori del testosterone, utili per il trattamento di alcuni tumori maschili (prostata) e femminili (mioma dell'utero). Nel 50-70% dei pazienti trattati con agonisti dell'LH-RH si riscontra perdita massa ossea compresa fra il 2.4% ed il 7.6% durante i primi due anni. Questa perdita si stabilizza negli anni successivi su valori più modesti ma molto significativi, intorno al 2% anno, un valore analogo a quello registrato nella donna nei primi tre anni di menopausa⁶⁵. In uno studio condotto dal nostro gruppo su 16 donne trattate con

goserelin per 12 mesi per mioma uterino, è stata registrata una perdita di massa ossea vertebrale pari a 4.4%^{65a}; perdita ancora maggiore è stata osservata a carico del collo del femore (7.5%). In questo gruppo di pazienti la supplementazione calcio-vitaminica costituisce un importante goal terapeutico.

L'analogo della sindrome di Klinefelter è nella donna la sindrome di Turner, caratterizzata da incapacità dell'ovaio a rispondere alla stimolazione degli ormoni ipofisari e da conseguente amenorrea (figura 9).

E' ben noto che la carenza estrogenica costituisce nella donna uno dei maggiori fattori di rischio di osteoporosi e la menopausa rappresenta il modello fi-

Figura 9. Asse ipotalamo-ipofisi-ovaio e modulazione del riassorbimento osseo: questo asse è regolato da un meccanismo a feed-back influenzato da numerosi fattori.



siologico di tale meccanismo di riduzione della massa ossea. L'ipoestrogenismo si associa a disinibizione del riassorbimento osseo e accelerazione del turnover scheletrico. Il maggior flusso di calcio dallo scheletro ai tessuti interstiziali determina una modesta ma significativa riduzione dei livelli di paratormone, che a sua volta è responsabile di un aumento nella clearance renale di calcio e di una riduzione dell'assorbimento intestinale del calcio a causa della minore attivazione renale di vitamina D. Il risultato netto finale è la negatività del bilancio calcio con progressiva perdita ossea. Questi fenomeni si verificano

quando l'attività ovarica, per qualunque causa, viene ad interrompersi⁶⁶. Per tale ragione qualunque causa di amenorrea o l'anticipazione della menopausa per ragioni costituzionali, chirurgiche o farmacologiche costituisce un importante fattore di rischio osteoporotico.

Altre cause

Tra le altre cause di osteoporosi devono essere ricordate l'anorexia nervosa, disturbo prevalente nelle adolescenti di sesso femminile. Questa patologia è associata a deficit di ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) ed a ridotta secrezione di ormone luteinizzante (LH)

con concentrazioni simili a quelle prepuberali; a causa degli effetti additivi della denutrizione, l'anorexia porta a forme di osteoporosi più severe di quelle osservate in altri casi di deficit estrogenico pre-menopausale^{67,68}. Ne consegue che la stragrande maggioranza delle anoressiche presenta perdita di osso e il 50% mostra una densità ossea almeno 2 DS al di sotto dei controlli di pari età. Il reperto mineralometrico rivela persistente riduzione di osso corticale ed assottigliamento della componente trabecolare. Poiché la patologia si manifesta in genere prima dei trent'anni, essa è associata anche a mancato raggiungimento del picco di massa ossea. Un meccanismo simile si osserva nell'amenorrea dell'atleta in relazione allo stato nutrizionale ed alla tipologia, intensità e durata dell'esercizio⁶⁷. In generale, con la sola eccezione dell'osteoporosi secondaria a iperparatiroidismo, la supplementazione calcio-vitaminica, se accompagnata a tutte le misure di supporto dettate dalla singola condizione costituisce una efficace misura per ridurre l'incidenza di fratture, migliorando la qualità di vita e riducendo i costi di gestione della malattia.

Secondary osteoporosis: is there a role for calcium plus vitamin D supplementation?

Summary

The definition of "secondary osteoporosis" includes all cases of osteoporosis in whom the identifiable causal factors are other than menopause and aging. This review picks out some of the more important causes of secondary osteoporosis, with an emphasis on the corticosteroid induced disease. Hypercortisolism, exogenous or endogenous, is the most important risk factor for secondary osteoporosis in the community. Among iatrogenic causes are also included long-term treatment with heparin or cyclosporin. Other frequently causes of secondary osteoporosis, related to underlying conditions, are anorexia nervosa, hyperthyroidism, immobilization and alcohol abuse

Ortolani S. Secondary osteoporosis: is there a role for calcium plus vitamin D supplementation?. *Trends Med* 2002; 2 (3): 109-120.

Bibliografia

1. **Gennari C, Martini G, Nuti R.** Secondary osteoporosis. *Aging* 1998; 10:214-224.
2. **Ortolani S.** Diagnosi differenziale. In: *Osteoporosi*. Piccin, 1990:79-81.
3. **Taxel P, Kenny A.** Differential diagnosis and secondary causes of osteoporosis. *Clinical Cornerstone* 2000; 2:11-21.
4. **Peat ID, Healy S, Reid DM, et al.** Steroid induced osteoporosis: an opportunity for prevention? *Ann Rheum Dis* 1995; 54:66-68.
5. **Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, et al.** Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: a cross sectional study. *BMJ* 1996; 313:344-346.
6. **Van Staa TP, Leufkens GH, Abenham L, et al.** Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QMJ* 2000; 93:105-111.
7. **Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenham L, et al.** Use of corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15:993-1000.
8. **Rueggsegger P, Medici TC, Anliker M.** Corticosteroid-induced bone loss. A longitudinal study of alternate day therapy in patients with bronchial asthma using quantitative computed tomography. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25:615-620.
9. **Gennari C.** Glucocorticoids and bone. In: *Peck WA (ed). Bone and mineral research/3*. Amsterdam, Elsevier Publishers B.V. 1985:213-232.
10. **Eastell R.** Management of corticosteroid-induced osteoporosis. *J Intern Med* 1995; 237:439-447.
11. **Reid IR.** Pathogenesis and treatment of steroid osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1989; 30:83-103.
12. **Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, et al.** Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med* 2001; 345:941-947.
13. **McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, et al.** Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:704-709.
14. **Weinstein RS, Manolagas SC.** Apoptosis and osteoporosis. *Am J Med* 2000; 108:153-164.
15. **Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, et al.** Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest* 1998; 102: 274282.
16. **American College of Rheumatology Task force on Osteoporosis Guidelines.** Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1996; 39:1791-1801.
17. **American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis.** Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1496-1503.
18. **Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, et al.** Calcium and vitamin D supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125:961-986.
19. **Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al.** Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 292-299.
20. **Reid DM, Hughes RA, Laan RFJM, et al.** Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1006-1013.
21. **Keown PA, Stiller CR.** Cyclosporine: a double-edged sword. *Hosp Pract* 1987; 22:207-220.
22. **Stewart PJ, Green OC, Stern PH.** Cyclosporine A inhibits calcemic hormone-induced bone resorption in vitro. *J Bone Miner Res* 1986; 1:285-291.
23. **Stewart PJ, Stern PH.** Cyclosporines: correlation of immunosuppressive activity and inhibition of bone resorption. *Calcif Tissue Int* 1989; 45:222-226.
24. **Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, et al.** Cyclosporine A in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 1988; 123:2571-2577.
25. **Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, et al.** Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325:544-550.
26. **Burns ER.** Characteristics and use of antithrombotic drugs. In: *Burns ER (ed). Clinical management of bleeding and thrombosis*. Blackwell Science, Oxford, 1987:175-185.
27. **Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsch J, et al.** Heparin effect on bone density. *Thromb Haemost* 1990; 64:286-289.
28. **Matzsch T, Bergqvist D, Hedner U, et al.** Effects of low molecular weight heparin and unfragmented heparin on induction of osteoporosis in rats. *Thromb Haemost* 1990; 63:505-509.
29. **Monreal M, Vinas L, Monreal L, et al.** Heparin related osteoporosis in rats. A comparative study between unfractionated heparin and low molecular weight heparin. *Haemostasis* 1990; 20:204-207.
30. **Melissari E, Parker CJ, Wilson NV.** Use of low molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost* 1992; 68:652-656.
31. **Chowdhury MH, Hamada C, Dempster DW.** Effects of heparin on osteoclast activity. *J Bone Miner Res* 1992; 7:771-777.
32. **Gorges R, Knappe G, Gerl H, et al.** Diagnosis of Cushing's syndrome: re-evaluation of midnight plasma cortisol vs urinary free cortisol and low-dose dexamethasone suppression test in a large patient group. *J Endocrinol Invest* 1999; 22:241-249.
33. **Ross EJ, Linch DC.** Cushing's syndrome-killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet* 1982; 2:646-649.
34. **Sakakura M, Takebe K, Nakagawa S.** Inhibition of luteinizing hormone secretion induced by synthetic LRH by long-term treatment with glucocorticoids in human subjects. *J Clin Endocrinol metab* 1975; 40:774-779.
35. **Luton JP, Thielbot P, Valcke JC, et al.** Reversible gonadotropin de-