

OSTEOPOROSI IN MENOPAUSALE

A cura di: Renata Caudarella,

Dipartimento di Medicina Clinica e Biotecnologia Applicata “D. Campanacci”

Policlinico S. Orsola – Malpigli, Bologna

L'osteoporosi postmenopausale (PMO) rappresenta una delle maggiori cause di morbilità e mortalità nei paesi industrializzati. Si calcola che, per le donne di 50 anni, il “lifetime risk” di incorrere in una frattura osteoporotica sia intorno al 50% (1).

Questa forma di osteoporosi primitiva è caratterizzata da una progressiva e rapida perdita di massa ossea, che inizia in concomitanza della menopausa (fisiologica o chirurgica) ed induce fratture entro 15-20 anni dalla cessazione della funzione gonadica. Sebbene un basso picco di massa ossea, lo stile di vita, le abitudini alimentari e la perdita d'osso età-correlata possano contribuire all'instaurarsi dell'osteoporosi, il meccanismo patogenetico principale appare ormono-dipendente (2).

La prevalenza delle fratture osteoporotiche cresce con l'avanzare dell'età, anche se, nei primi anni conseguenti la menopausa, le fratture vertebrali e quelle a carico del radio distale sono le più frequenti. Tutte le fratture da osteoporosi, sebbene con percentuali differenti, aumentano la mortalità e riducono la qualità di vita delle pazienti (1,3,4).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha prodotto una classificazione clinica dell'osteoporosi (tab. 1), basata sulla misurazione densitometrica della densità minerale ossea (BMD); sebbene questi criteri presentino notevoli limitazioni, numerosi studi dimostrano che la riduzione della BMD si accompagna ad un aumentato rischio di frattura. Inoltre le pazienti che presentano una frattura vertebrale sono particolarmente vulnerabili a nuove fratture, sia nella stessa sede (rachide), sia a livello del femore (4-6).

Nella PMO la perdita di maggiore rilievo si verifica a carico dell'osso trabecolare, con diminuzione della sua densità, distruzione della trabecolatura e, in ultima analisi, aumento del rischio di frattura (7). La perdita postmenopausale di massa ossea è associata ad un incremento del riassorbimento osseo, come dimostrato da studi istomorfometrici condotti in donne normali, nella prima decade dopo la menopausa. Risultati simili sono stati ottenuti mediante la valutazione dei markers di turnover osseo: dopo la menopausa gli indici di riassorbimento raddoppiano rispetto ai livelli premenopausali, mentre i valori dei markers di formazione aumentano solo del 50%, configurando, in tale maniera uno squilibrio del rimodellamento osseo (8).

Durante l'ultimo decennio numerose evidenze hanno mostrato il ruolo fondamentale degli steroidi gonadici nel mantenimento di una adeguata massa ossea; inoltre gli estrogeni si sono dimostrati in

grado di ridurre la perdita di massa ossea, attraverso il blocco della produzione di citochine pro-infiammatorie, le quali sono importanti regolatori dell'espansione e della sopravvivenza osteoclastica nel microambiente osseo (2). Tra le citochine note per essere regolate dagli estrogeni, quelle con la più potente azione sul riassorbimento osseo sono le interleuchine 1 e 6 (IL-1, IL-6) e il tumor necrosis factor (TNF) (2,9). Il 17- β -estradiolo si è inoltre dimostrato in grado di indurre la produzione di osteoprotegerina (OPG) da parte degli osteoblasti; OPG è un potente inibitore del riassorbimento osseo osteoclasto-mediato e la sua riduzione, in conseguenza della menopausa, fornisce un'ulteriore possibile spiegazione molecolare dei meccanismi sottesi alla genesi dell'osteoporosi post-menopausale (10).

Da ultimo va ricordato il ruolo che gli estrogeni svolgono sul metabolismo del calcio, aumentandone l'assorbimento intestinale ed il riassorbimento a livello del tubulo renale e, quindi, contribuendo a mantenere il bilancio positivo di questo ione (8).

Per una diagnosi corretta di osteoporosi postmenopausale è necessario valutare, oltre alla storia mestruale, quattro punti fondamentali e cioè, la ricerca dei fattori di rischio, la misura densitometrica della massa ossea (ed, eventualmente, dei markers di turnover osseo), la ricerca radiologica od anamnestica di eventuali fratture osteoporotiche (vertebre, femore, polso e sedi atipiche) e, da ultimo, ma non meno importante, l'esclusione di tutte le cause di osteoporosi secondaria (11).

Nel 1998 la National Osteoporosis Foundation ha pubblicato una serie di raccomandazioni riguardanti la terapia dell'osteoporosi postmenopausale, riportate nella tabella 2.

Il numero di presidi terapeutici a disposizione del medico è oggi molto vasto e comprende farmaci che hanno dimostrato una reale efficacia sia nella prevenzione delle fratture osteoporotiche (alendronato, risedronato, raloxifene, calcitonina) sia sull'aumento della BMD, e farmaci con effetti positivi sulla BMD ma ancora in fase di valutazione per quanto riguarda l'efficacia antifratturativa (HRT, clodronato, calcio, vitamina D). La scelta fra i differenti farmaci dovrà quindi tenere conto sicuramente delle evidenze scientifiche accumulate, ma anche della gravità di sindrome climaterica, delle abitudini alimentari e di vita e (12).

Tabella 1 – Criteri classificativi della O.M.S. (The WHO Study Group. *Assessment of fracture risk and its application to screening of postmenopausal osteoporosis*. Geneva: World Health Organization, 1994)

Categoria	Criterio
Normale	BMD o BMC \leq 1 deviazione standard (SD) rispetto al valore medio di giovani adulti, di pari sesso
Osteopenia	BMD o BMC $>$ 1 SD ma $<$ 2,5 SD rispetto al valore medio di giovani adulti, di pari sesso
Osteoporosi	BMD o BMC \geq 2,5 DS rispetto al valore medio di giovani adulti, di pari sesso
Osteoporosi conclamata	BMD o BMC \geq 2,5 DS rispetto al valore medio di giovani adulti, di pari sesso e presenza di fratture da trauma minimo
BMC = Contenuto minerale osseo	
BMD = Densità minerale ossea	

Tabella 2 – Osteoporosi postmenopausale: Chi trattare? (modificato da: National Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis: review of the evidence for the prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis.* Osteopor Int. 1998;8:1-88)

- Dopo la menopausa, in assenza di controindicazioni → HRT
- Dosi adeguate di calcio (1200 mg/die) e vitamina D (400-800 UI/die) a tutte le donne
- < 65 anni, senza HRT:
 - se presenza di 1 fattore di rischio e T-score \leq -1,5 DS → Trattare
- > 65 anni, senza HRT:
 - assenza di fattori di rischio e T-score \leq - 2 DS → Trattare
 - se presenza di 1 fattore di rischio e T-score \leq -1,5 DS → Trattare
- Presenza di fratture vertebrali o del femore → Trattare

HRT = Terapia ormonale sostitutiva

SD = Deviazioni standard

Bibliografia:

1. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int.* 2000;11(7):556-561
2. Pacifici R. Cytokines, estrogen, and postmenopausal osteoporosis - The second decade. *Endocrinology.* 1998;139(6):2659-2661
3. Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR. Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med.* 1999;159(11):1215-1220
4. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 2001;285(3):320-323
5. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000;15(4):721-739
6. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res.* 1999;14(5):821-828
7. Khastgir G, Studd J, Holland N, Alaghband-Zadeh J, Fox S, Chow J. Anabolic effect of estrogen replacement on bone in postmenopausal women with osteoporosis: histomorphometric evidence in a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):289-295
8. Reid IR. Menopause. In: Favus, M. J. Eds. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* Philadelphia: Lippincot, Williams & Wilkins; 1999; 55-57
9. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995;332(5):305-311
10. Kong YY, Boyle WJ, Penninger JM. Osteoprotegerin ligand: a regulator of immune responses and bone physiology. *Immunol Today* 2000; 21(10): 495-502
11. Luckey MM. Evaluation of postmenopausal osteoporosis. In: Favus, M. J. Eds. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* Philadelphia: Lippincot, Williams & Wilkins; 1999; 273-277

12. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for the prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteopor Int.* 1998;8:1-88