

OSTEOPOROSI DA GLUCOCORTICOIDI: CAUSE E PREVENZIONE

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

EPIDEMIOLOGIA E CORRELATI CLINICI

I glucocorticoidi (GC) sono ampiamente utilizzati nella pratica clinica per una vasta gamma di patologie. Si stima che quasi il 5% delle donne in post-menopausa assuma GC e **il 30-50% dei pazienti in terapia cronica con GC andrà incontro alla comparsa di frattura (fx)**.

Un recente lavoro mostra che circa un quarto dei pazienti in terapia con GC che avevano già assunto terapia con bisfosfonati poi interrotta, ha sviluppato una nuova fx vertebrale in poco più di 2 anni.

È altresì noto come **l'effetto catabolico dei GC sull'osso si manifesti pesantemente nei primi 3-6 mesi di terapia**, dove potrebbe essere persa più del 30% della massa ossea (in particolare alla colonna), seguita da una perdita più lenta con l'uso continuativo.

La perdita di massa ossea è legata alla dose giornaliera di GC e alla dose cumulativa. Viceversa il rischio di fx è prevalentemente correlato alla dose giornaliera di GC ed è già presente a dosi di 2.5 mg/die di prednisone, mentre è più debole la sua associazione con la dose cumulativa di GC.

Dati dall'UK General Practice Research Database suggeriscono come, nei pazienti che assumono una dose giornaliera di GC > 7.5 mg/die, ci sia un aumento di 5 volte del rischio di **fx vertebrali** e di 2 volte di fx non vertebrali (1).

Vie e modalità alternative non annullano il rischio: anche l'utilizzo di alte dosi di GC per via inalatoria e l'uso intermittente di GC per bocca è stato associato con perdita di massa ossea e incremento del rischio di fx; anche l'utilizzo di GC a giorni alterni non è risultato protettivo nei confronti dell'osso.

Il rischio di fx si riduce in maniera significativa dopo interruzione della terapia, sebbene un suo incremento persista in pazienti che hanno assunto GC anche per il rischio attribuibile alla malattia di base che ha richiesto tale terapia.

FISIOPATOLOGIA

La fisiopatologia dell'osteoporosi indotta da GC (GIO) è complessa e multifattoriale e comprende tanto un effetto predominante diretto sulle cellule ossee quanto quelli indiretti sull'omeostasi minerale, sulla funzione gonadica e muscolare (2).

Il più importante effetto dei GC sulle cellule ossee è la **riduzione dell'apposizione ossea**, dovuta tanto alla diminuzione degli osteoblasti (OB) quanto alla riduzione della loro sopravvivenza.

L'effetto dei GC sugli OB avviene a diversi livelli:

- quando esposte ai GC, le cellule stromali mesenchimali pluripotenti virano dalla via osteoblastogenica a quella adipocitica e questo risulta in un decremento netto nel numero di nuovi OB formati (3);
- il numero degli OB è ulteriormente ridotto dall'aumento dell'apoptosi.

L'esatto meccanismo molecolare con cui i GC inducono l'apoptosi di OB e osteociti (OC) rimane ancora da chiarire. La rete degli OC partecipa alla rilevazione di microlesioni ossee e trasmette tale informazione, cui consegue la sua riparazione attraverso il rimodellamento osseo (4). L'apoptosi degli OC interrompe la funzione di questa rete, compromettendo l'integrità dell'osso e favorendo l'accumulo di microdanni che porta ad una incrementata fragilità ossea (5).

È stato dimostrato come i GC abbiano un effetto indiretto sugli osteoclasti (OCL), causando **riassorbimento osseo** attraverso la "up-regolazione" della produzione di RANK-L, cui consegue un incremento dell'osteoclastogenesi e quindi del riassorbimento osseo.

I GC diminuiscono direttamente l'assorbimento intestinale di calcio e ne aumentano l'escrezione urinaria: ne risulta un **bilancio calcico negativo** e conseguente iperparatiroidismo secondario.

I GC sopprimono l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, portando a **diminuzione dell'ormone gonadico**. Ancora, l'utilizzo di questi agenti potrebbe aumentare il **rischio di caduta** attraverso l'effetto catabolico sui muscoli.

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO, TRATTAMENTO E FOLLOW-UP

Il trattamento protettivo dell'osso **dovrebbe iniziare subito in soggetti in terapia con GC ad alto rischio fratturativo** come:

- donne in post-menopausa;
- uomini con pregressa fx vertebrale;
- uomini > 70 anni;
- uomini > 50 anni in terapia con alte dose di GC;
- uomini con BMD T-score ≤ -1.5 .

Anche se i dati nelle donne in pre-menopausa e negli uomini giovani sono scarsi, dovrebbe essere preso in considerazione un trattamento protettivo per l'osso anche nei soggetti giovani con una pregressa fx da fragilità o che utilizzano alte dosi di GC.

Per stratificare in maniera ottimale il rischio fratturativo individuale è stato proposto l'utilizzo dell'**algoritmo FRAX**. Tale algoritmo, derivato da dati di numerosi studi, si basa sui seguenti elementi: età, sesso, BMI, eventualmente la BMD misurata al collo femorale e su alcuni fattori di rischio clinici tra cui l'assunzione di GC. Il rischio di fx attribuito dall'algoritmo FRAX ha alcuni limiti: per esempio nei soggetti che assumono GC non tiene conto della dose e della durata dell'assunzione.

L'articolo apparso recentemente su Osteoporosis International a cura del gruppo di lavoro dell'IOF (International Osteoporosis Foundation) e dell'ECTS (European Calcified Tissue Society) (6) esprime la propria posizione in merito all'atteggiamento da adottare dopo una attenta revisione della letteratura prodotta nel periodo compreso tra il 1 aprile 2009 e il 31 dicembre 2010. Gli autori si allineano su quanto già riportato recentemente dalle linee guida dell'ASBMR PPC (American Society for Bone and Mineral Research Professional Practice Committee) e dell'ACR (American College of Rheumatology). Indicano **come i pazienti che sono più a rischio e sono meritevoli di trattamento** siano quelli che stanno assumendo GC di:

- età > 70 anni
- e/o in terapia con alte dosi di GC (> 7.5 mg di prednisolone)
- e/o con una pregressa fx da fragilità
- e/o la comparsa della stessa fx in corso di terapia con GC.

Per i pazienti **di età compresa tra i 50 e i 70 anni e in terapia con dosaggi inferiori di GC**, gli autori consigliano di utilizzare il FRAX index, se possibile con la BMD, per la strategia terapeutica da adottare. A questo scopo hanno rivisto il FRAX index, modificandolo in relazione alla dose di GC assunta (informazione prima mancante).

I dati continuano ad essere pochi per gli **uomini di età < 50 anni e le donne in pre-menopausa**. Per iniziare la terapia bisogna basarsi sulla presenza di fx o sull'alto dosaggio di GC assunto. È necessario prestare particolare attenzione alle donne in età fertile.

La terapia protettiva per l'osso dovrebbe essere cominciata all'inizio della terapia con GC nei pazienti con alto rischio di fx e continuata per tutta la durata del trattamento con GC. La fine della terapia protettiva dovrebbe essere presa in considerazione dopo una rivalutazione del rischio di fx alla sospensione del trattamento con GC.

A ogni visita dovrebbe essere valutata l'**aderenza al trattamento**, anche per i supplementi di calcio e vitamina D. Inoltre ad ogni visita dovrebbe essere misurata l'altezza: in caso di perdita di altezza > 2 cm, eseguire radiografia per confermare la comparsa di nuove fx vertebrali che potrebbero essere silenti. La misurazione della BMD è raccomandata al "basale" e poi a intervalli regolari, particolarmente nei pazienti in terapia con GC in cui la terapia protettiva non è indicata. **Il rischio fratturativo dovrebbe essere rivalutato ad intervalli regolari** (incluso l'aggiustamento raccomandato per l'uso di GC) per decidere l'eventuale inizio della terapia protettiva.

Purtroppo l'evidenza per l'efficacia della terapia di vari farmaci si basa più sull'incremento della BMD che sulla riduzione del rischio di fx. A tal scopo si deve sottolineare che è stato dimostrato in studi placebo-controllo l'effetto benefico sulla BMD misurata alla colonna e al femore di: bisfosfonati (etidronato, alendronato, risedronato e zoledronato) e teriparatide. L'evidenza di effetti benefici dei metaboliti attivi della vitamina D, alfa-calcidiolo e calcitriolo, è presente per la BMD misurata alla colonna ma non al femore, mentre non ci sono dati riguardanti le fx.

È interessante infine notare come il nostro Paese sia allineato alle indicazioni riportate dalle linee guida delle varie associazioni. Infatti, analizzando la nostra **nota 79** notiamo come la rimborsabilità riguardi "i soggetti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento > 3 mesi con dosi > 5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi" o "soggetti con pregresse fx osteoporotiche vertebrali o di femore". Per tutti gli altri è importante stratificare bene il rischio di fx, modificare il regime dietetico-alimentare (assunzione di calcio con la dieta e supplementi di vitamina D), correggere ove presenti gli abusi di alcool e tabacco, incoraggiare l'attività fisica e monitorare nelle visite successive gli indici che ci possono far sospettare la presenza di una nuova fx da fragilità.

Il FRAX index corretto per la dose di GC assunta potrebbe essere un mezzo da utilizzare nei casi in cui ci sia un dubbio sulla strategia terapeutica da adottare. Naturalmente bisogna tenere presente i limiti che questo sistema comporta, ad esempio il rischio di sottostimare la probabilità di fx in soggetti in cui la BMD misurata alla colonna sia particolarmente bassa rispetto a quella rilevata al femore (che è attualmente l'unico dato densitometrico che può essere inserito nell'algoritmo).

BIBLIOGRAFIA

1. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, et al. Use of oral corticosteroid and risk of fractures. *J Bone Miner Res* [2000, 15: 993-1000](#).
2. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, et al. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* [1998, 102: 274-82](#).
3. van de Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, et al. Fat conversion of femoral marrow in glucocorticoid-treated patients: a cross-sectional and longitudinal study with magnetic resonance imaging. *Arthritis Rheum* [1999, 42: 1405-11](#).
4. Aarden EM, Burger EH, Nijweide PJ. Function of osteocytes in bone. *J Cell Biochem* [1994, 55: 287-99](#).
5. Noble BS, Stevens H, Loveridge N. Identification of apoptotic osteocytes in normal and pathological human bone. *Bone* [1997, 20: 273-82](#).
6. Lekamwasam S, Adachi JD, Agnusdei D, et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* [2012, 23: 2257-76](#).
7. Chiodini I, Palermo A. Osteoporosi secondaria da steroidi. Endowiki.
(http://www.endowiki.it/index.php?option=com_content&view=article&id=456&Itemid=673&lang=it)