



abnorme proliferazione condrocitaria (effetto del TGFbeta) e scarsa sintesi di matrice (effetto della IL1 e del TNFalfa). Studi istomorfometrici dell'osso subcondrale nell'artrosi sono concordi nel rilevare un abnorme rimodellamento, caratterizzato da un aumento sia dei processi di riassorbimento che di quelli di neoformazione, con una relativa prevalenza di questi ultimi. È stata descritta un'alterazione dell'attività metabolica degli osteoblasti dell'osso subcondrale. Per altro verso uno spiccato aumento del riassorbimento osteoclastico è stato osservato nell'osso subcondrale asportato per artroprotesi dell'anca. È stato ipotizzato che queste alterazioni del turnover osseo siano da ascrivere a tentativi riparativi delle microfratture. Alcuni Autori hanno riportato che l'aumento della captazione del Tc-bisfosfonato dell'osso subcondrale si correla con la progressione dell'artrosi. Le zone di aumentato rimodellamento subcondrale appaiono come edema midollare alla risonanza magnetica nucleare (Figura 1) e si correlano alla sintomatologia dolorosa (Figura 2). Vanno infine considerate le probabili influenze sulla cartilagine della quantità e della qualità dell'osso adiacente e le relative modificazioni con l'età e, in particolare, dopo la menopausa. È stato riportato

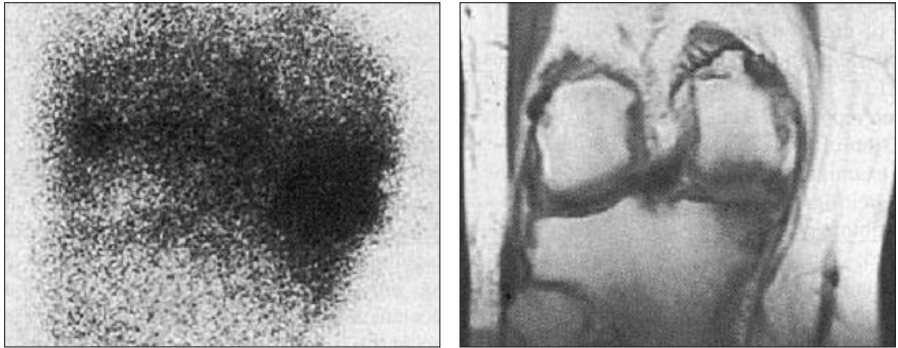


Figura 1. Ipercaptazione alla scintigrafia ossea ed edema midollare alla risonanza magnetica nucleare nell'osso subcondrale in caso di osteoartrosi

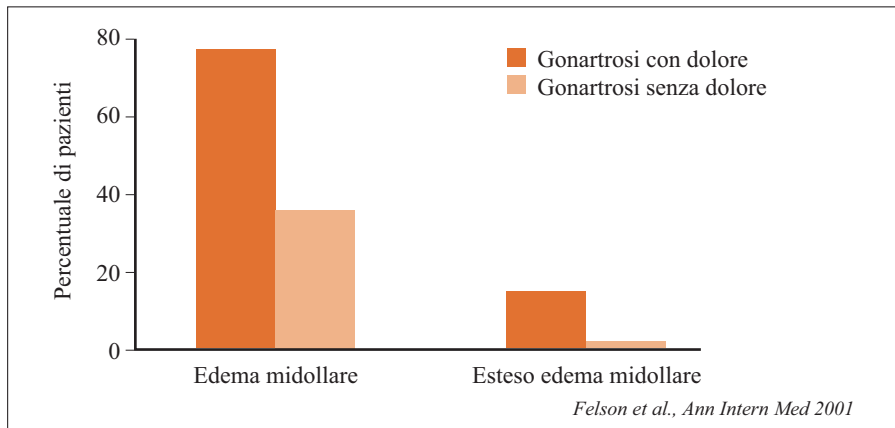


Figura 2. L'edema midollare nell'osso subcondrale si correla alla sintomatologia dolorosa

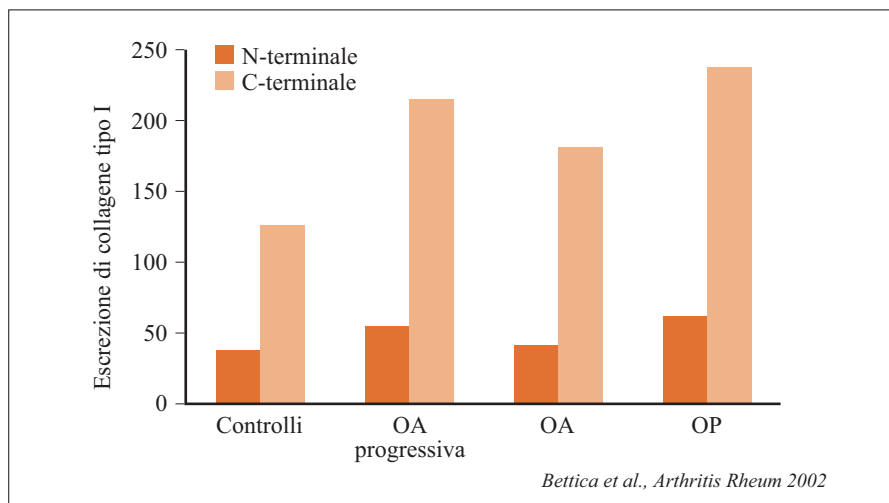


Figura 3. Marker di turnover osseo nell'osteoartrosi (OA) e nell'osteoporosi (OP)

che i pazienti artrosici hanno sì una massa ossea superiore alla norma, ma anche una maggiore velocità di perdita con l'età rispetto ai normali. Per altro verso è stato osservato che l'aumento degli indici laboratoristici di turnover osseo si associa a una più rapida progressione dell'artrosi (Figura 3).

Questo nuovo modello patogenetico dell'osteoartrosi che vede come protagonista l'alterazione dell'osso subcondrale probabilmente affianca, più che sostituire, quello tradizionale, che identificava nella degenerazione cartilaginea l'unico elemento patogenetico e induce a ritenere che l'inibizione farmacologica del turnover osseo possa contribuire a rallentare i processi degenerativi osteoartrosici. Alcuni studi hanno in effetti dimostrato che alcuni inibitori del turnover osseo, estrogenici e non come la calcitonina e i BF, possono ridurre l'incidenza e forse la progressione di lesioni osteoartrosiche. Recentemente è stata riportata una riduzione del telopeptide C-terminale del collagene cartilagineo di tipo II in seguito al trattamento con calcitonina [2]. In particolare anche in questo campo, come già in molti altri in reumatologia, vi è perlomeno il razionale per un utile impiego dei BF. Vi sono evidenze in modelli animali che il trattamento con zoledronato (Figura 4) [3] o alendronato (Figure 5 e 6) [4] possa attenuare le alterazioni degenerative dell'osso subcondrale e della cartilagine articolare. L'esatto meccanismo dell'effetto benefico dei BF sulla cartilagine articolare è di difficile comprensione a causa appunto della stretta relazione nell'osteoartrosi tra alterazioni ossee e cartilaginee. I BF potrebbero esercitare il loro effetto positivo sulla cartilagine sia indirettamente, attraverso l'attenuazione del patologico turnover osseo nell'osso subcondrale e la riduzione del rilascio di mediatori locali dannosi per la cartilagine, sia direttamente agendo sul metabolismo condrocitario. È stato infatti dimostrato che perlomeno alcuni BF si legano, oltre che al tessuto osseo, anche al tessuto cartilagineo, stimolando la proliferazione dei condrociti e aumentando la sintesi di collagene e proteoglicani. A ciò si aggiungono i possibili effetti antinfiammatori di alcuni BF, tra cui la descritta inibizione della secrezione di varie metalloproteinasi da parte di condrociti e sinoviociti articolari. Recentemente è stata

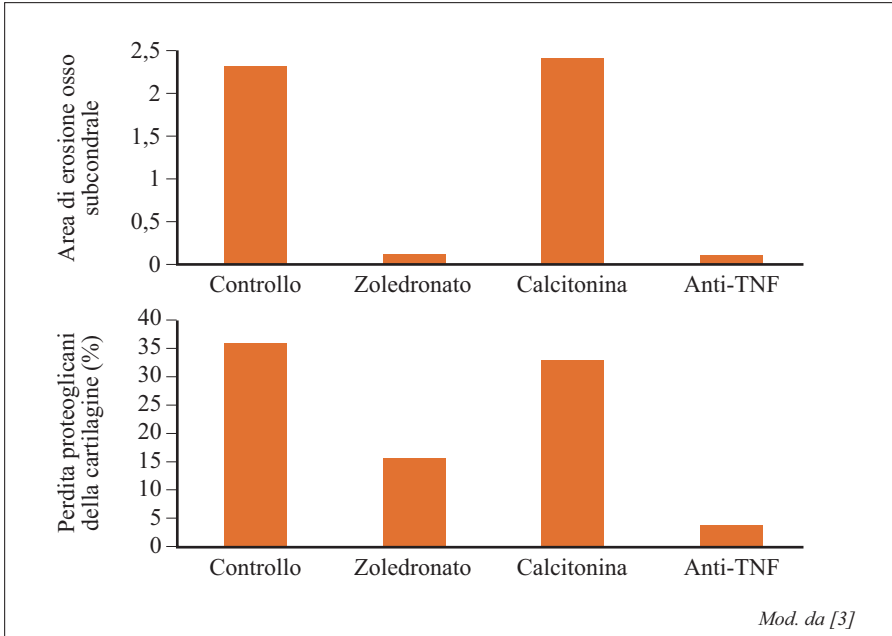


Figura 4. Effetti di zoledronato sull'erosione ossea subcondrale e sul danno cartilagineo in un modello animale di osteoartrosi indotta da TNF

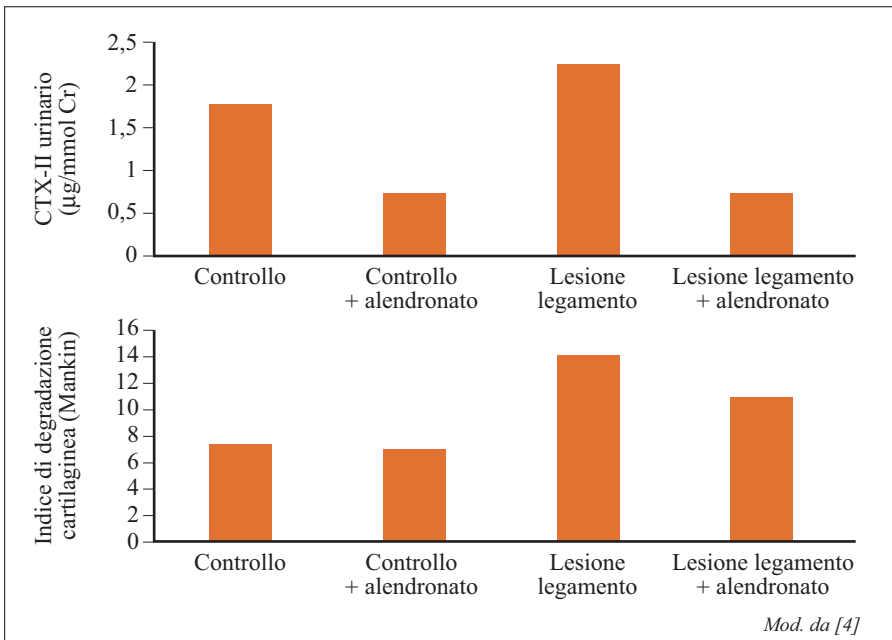


Figura 5. Effetti di alendronato (CTX-II, indice di degradazione cartilaginea) in un modello animale di osteoartrosi secondaria a lesione legamentosa

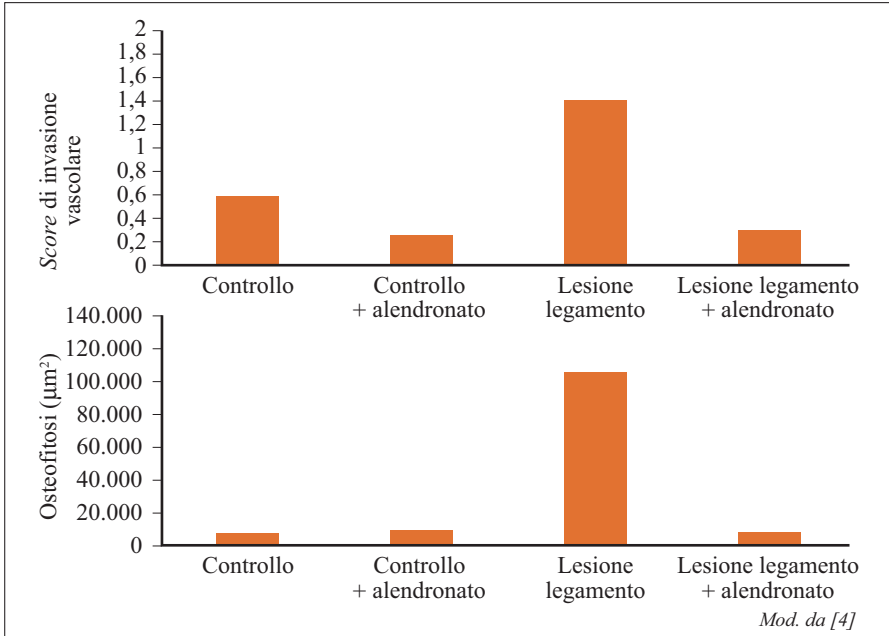


Figura 6. Effetti di alendronato (score di invasione vascolare, osteofitosi) in un modello animale di osteoartrosi secondaria a lesione legamentosa

riportata una minore incidenza di segni alla RM e di sintomi clinici in pazienti osteoartrosici in trattamento con antiassorbitivi, in particolare con l'uso di BF (Figura 7) [5]. Queste osservazioni, anche se necessitano di ulteriori integrazioni con studi mirati sia *in vitro* che *in vivo*, aprono comunque nuovi scenari sul possibile impiego dei BF nella patologia osteoartrosica, specie in alcune varianti cliniche.

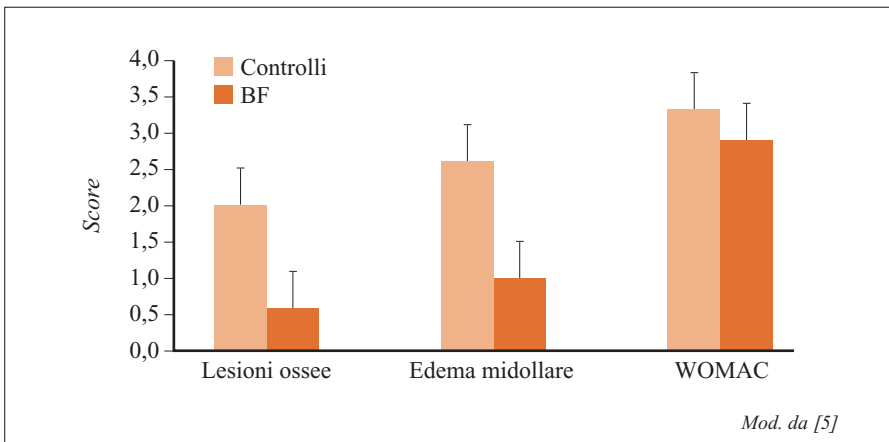


Figura 7. Correlazione tra l'uso di BF e l'incidenza di alterazioni ossee subcondrali alla RMN e di sintomi clinici di osteoartrosi (WOMAC)

## Rassegna bibliografica

### ■ Effetti di neridronato su osteoblasti umani in soggetti normali, osteoporotici od osteoartrosici

Nell'ambito di un patologica attività di rimodellamento dell'osso subcondrale è stata in particolare ipotizzata un'alterazione dell'attività osteoblastica, che potrebbe contribuire alla sclerosi ossea e alla formazione di osteofiti, caratteristiche dell'osteoartrosi. D'altra parte, se è vero che la principale azione farmacologica dei BF è quella di ridurre il reclutamento, l'attività e la vita degli osteoclasti, non è escluso che questi farmaci abbiano anche effetti sugli osteoblasti e che questi possano essere diversi in condizioni normali o patologiche.

Nello studio condotto da Corrado e coll. [6] si sono voluti valutare gli effetti metabolici *in vitro* di neridronato su osteoblasti umani di soggetti normali, osteoporotici od osteoartrosici di pari età. L'effetto metabolico valutato è stato la produzione di osteocalcina, marker di neoformazione e di attività osteoblastica, in condizioni basali o dopo stimolazione con vitamina D3, in assenza o in presenza di neridronato alla concentrazione equivalente a quella raggiungibile con le dosi terapeutiche e a concentrazioni più elevate. I risultati sono riassunti nella Figura 8.

Come già riportato in letteratura, gli osteoblasti prelevati dall'osso trabecolare di pazienti sottoposti a protesi d'anca per osteoartrosi hanno mostrato una sintesi di osteo-

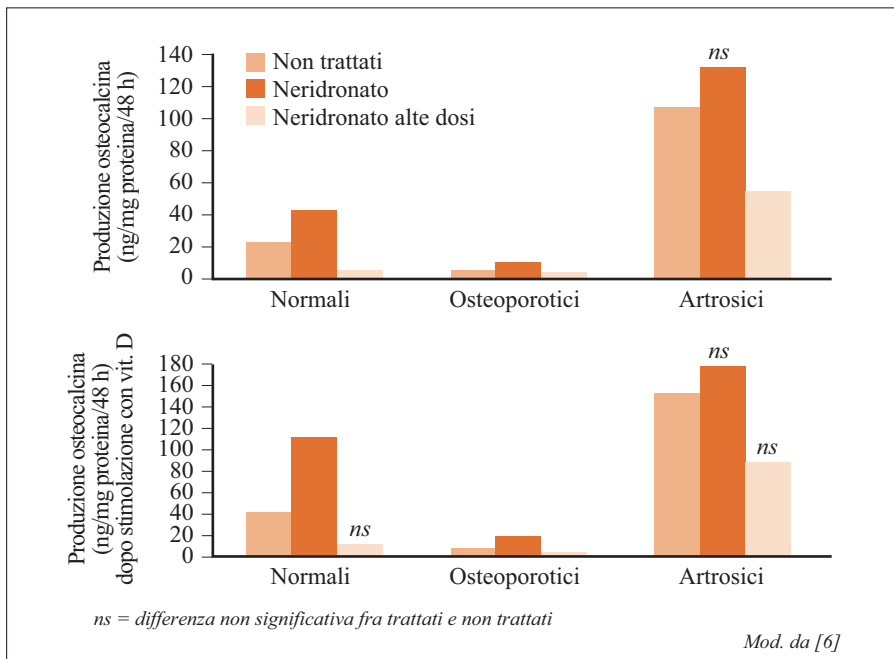


Figura 8. Effetti di neridronato sulla sintesi di osteocalcina da parte degli osteoblasti prelevati da soggetti normali, osteoporotici e osteoartrosici

calcina più elevata, sia in condizioni basali che dopo somministrazione di vitamina D3; invece, gli osteoblasti prelevati dall'osso trabecolare di pazienti sottoposti a protesi d'anca per frattura di femore hanno dimostrato una capacità di sintesi significativamente inferiore rispetto a quelli di soggetti normali sottoposti a chirurgia ortopedica per fratture traumatiche. La capacità di sintesi di osteocalcina in presenza di neridronato è risultata variare a seconda delle concentrazioni, delle condizioni patologiche e della concomitante stimolazione con vitamina D3. In particolare, il trattamento con basse dosi di neridronato, quelle corrispondenti agli attuali impieghi farmacologici, induceva un significativo aumento della sintesi di osteocalcina da parte degli osteoblasti provenienti da soggetti normali od osteoporotici, che non si osservava in quelli degli osteoartrosici e aveva un effetto stimolatorio sinergico con la vitamina D3 sugli osteoblasti di soggetti normali e osteoporotici, che non si osservava negli osteoblasti prelevati dall'osso degli osteoartrosici. A più alte concentrazioni neridronato induceva invece un'inibizione significativa della sintesi di osteocalcina in tutte le popolazioni cellulari, ma, con l'eccezione degli osteoblasti dei pazienti osteoporotici, non inibiva l'effetto stimolatorio della vitamina D3 sugli osteoblasti dei soggetti normali od osteoartrosici.

Questi risultati sono indubbiamente interessanti e intriganti, anche se preliminari, di non facile interpretazione e non necessariamente estensibili a ciò che si verifica *in vivo* considerando la complessità del microambiente osseo e della farmacocinetica locale dei BF. Tuttavia, confermerebbero la capacità dei BF, e in particolare di neridronato, di interferire con almeno una delle capacità biosintetiche della linea osteoblastica, oltre a evidenziare la possibilità di effetti diversi a seconda dei dosaggi utilizzati e delle condizioni patologiche. In particolare per quanto riguarda le possibili interferenze di neridronato sulla descritta iperattività osteoblastica patogenetica dell'osteoartrite, va sottolineato come alle dosi usualmente impiegate in clinica per altre indicazioni il BF non eserciterebbe alcun effetto stimolatorio o additivo alla vitamina D3 nei confronti della sintesi di osteocalcina. In pazienti osteoartrosici, neridronato ad alte dosi sarebbe invece in grado di sopprimere la produzione di osteocalcina da parte degli osteoblasti, anche se non sembra in grado di inibire gli effetti stimolatori della vitamina D3.

Questi risultati, anche se necessitano di ulteriori integrazioni con studi mirati sia *in vitro* che *in vivo*, consentono possibili speculazioni sull'uso di neridronato nel trattamento dell'osteoartrite o almeno consentono di giustificare o prevedere possibili effetti di questo BF in una condizione patologica spesso concomitante a quella per la quale è attualmente usato.

### ■ I BF riducono la perdita minerale ossea peri-entesica dopo trauma articolare

In seguito alla rottura del legamento crociato anteriore del ginocchio è stata descritta una rapida perdita minerale ossea periarticolare, che precede la sclerosi subcondrale e le altre alterazioni osteoartrosiche. Questa perdita, soprattutto trabecolare, ma anche corticale, è stata attribuita al rimodellamento dovuto alle alterazioni del carico e al disuso ed è stata documentata sia in modelli animali che nell'uomo, nel quale in particolare la riduzione della densità minerale del femore distale dopo rottura del legamento

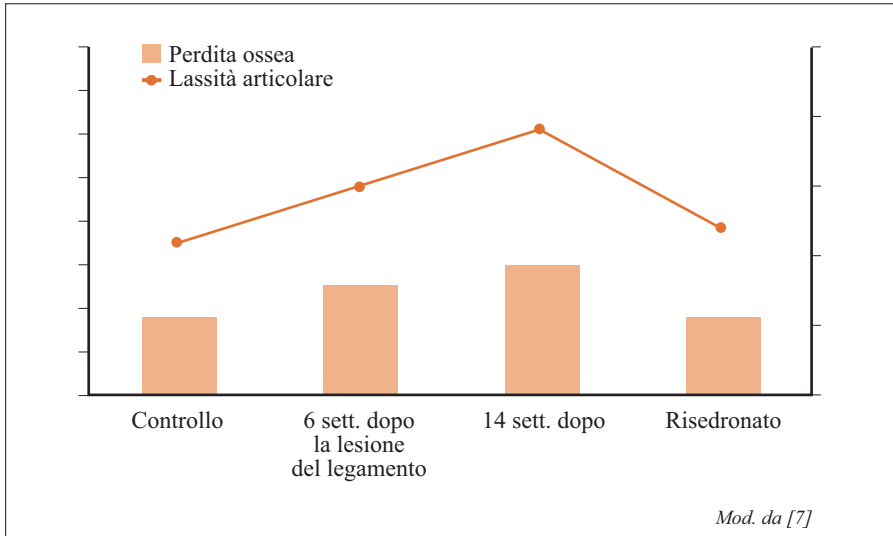


Figura 9. Effetti del trattamento con risedronato sulla perdita minerale ossea peri-entesica e sulla lassità articolare dopo lesione del legamento crociato anteriore in un modello animale

crociato anteriore può arrivare al 21%. Si ipotizza, inoltre, che la perdita minerale ossea all'inserzione del legamento (entesi) contribuisca all'incremento della lassità articolare e quindi all'instabilità.

Doschak e coll. [7] hanno voluto valutare, nel modello animale, con microtomografia computerizzata gli effetti a livello dell'interfaccia osso-entesi del legamento collaterale mediale dell'insufficienza del legamento crociato anteriore e l'eventuale influenza di un trattamento con BF.

La lesione del legamento crociato anteriore si è associata a una significativa perdita minerale ossea a livello dell'entesi del legamento collaterale mediale e ciò si correlava con un aumento della lassità articolare. L'immediato trattamento con risedronato era in grado di ridurre sia la perdita minerale che la lassità articolare (Figura 9).

Il significato principale di questo studio è quello di identificare un nuovo meccanismo, la perdita minerale ossea peri-entesica, alla base della progressione della lassità articolare e, quindi, delle lesioni osteoartrosiche e di far intravedere un nuovo target terapeutico nell'uso dei BF, che è diverso da quello di correggere le sole alterazioni dell'osso subcondrale.

### **Effetti di risedronato sulla struttura articolare e sui sintomi della gonartrosi: risultati del BRISK trial**

Scopo dello studio condotto da Spector e coll. [8] è stato quello di determinare l'efficacia, in termini radiologici e sintomatologici, e la sicurezza di un trattamento della gonartrosi con due diversi dosaggi (5 o 15 mg/die) di risedronato. Lo studio BRISK (*British study of Risedronate In Structure and symptoms of Knee osteoarthritis*) è uno studio prospettico,

randomizzato in doppio cieco verso placebo, della durata di 1 anno che ha coinvolto 284 pazienti tra i 40 e gli 80 anni di età affetti da artrosi lieve o moderata del compartimento mediale del ginocchio. Sono state acquisite le radiografie del ginocchio al basale e dopo un anno per la valutazione dello spazio articolare, mentre il dolore, la funzionalità e la rigidità sono state valutate con l'indice WOMAC (*Western Ontario and McMaster universities osteoarthritis index*). Si è inoltre provveduto a registrare la valutazione globale dei pazienti e il ricorso ad aiuti per la deambulazione e sono stati dosati alcuni marker del metabolismo osseo e cartilagineo.

Il trattamento con risedronato 15 mg/die, rispetto al placebo, si è associato a un significativo miglioramento del WOMAC, in particolare della funzionalità e della valutazione globale del paziente, e a una riduzione del ricorso ad aiuti per camminare. Con lo stesso dosaggio è stato osservato anche un rallentamento ai limiti della significatività dell'assottigliamento dello spazio articolare e, quindi, della progressione della malattia. Infine, il trattamento con risedronato 15 mg/die ha determinato una riduzione dei marker di degradazione cartilaginea e di riassorbimento osseo ed è stato ben tollerato quanto quello con 5 mg/die.

I risultati di questo trial clinico inducono a far ipotizzare che il trattamento dell'osteartrosi con risedronato, e probabilmente anche con altri BF, possa determinare benefici sintomatologici e rallentare la progressione anatomopatologica della malattia. Appaiono tuttavia necessari dosaggi superiori a quelli usualmente impiegati per il trattamento dell'osteoporosi, così come risultano auspicabili approcci metodologici più accurati per valutare meglio le complesse e lente alterazioni osteo-cartilaginee dell'articolazione osteoartrosica.

### Bibliografia

1. Adami S et al (2001) Nuove prospettive nella patogenesi dell'artrosi. *Reumatismo* 53:18-25
2. Bagger YZ et al (2005) Oral salmon calcitonin induced suppression of urinary collagen type II degradation in postmenopausal women: a new potential treatment of osteoarthritis. *Bone* 37:425-430
3. Herrak P et al (2004) Zoledronic acid protects against local and systemic bone loss in tumor necrosis factor-mediated arthritis. *Arthritis Rheum* 50:2327-2337
4. Hayami T et al (2004) The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis. Reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model. *Arthritis Rheum* 50:1193-1206
5. Carbone LD et al (2004) The relationship of antiresorptive drug use to structural findings and symptoms of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 50:3516-3525
6. Corrado A et al (2005) Neridronate and human osteoblasts in normal, osteoporotic and osteoarthritic subjects. *Clin Rheumatol* 24:527-534
7. Doschak MR et al (2005) Bisphosphonates reduce bone mineral loss at ligament entheses after joint injury. *Osteoarthritis Cartil* 13:790-797
8. Spector TD et al (2005) Effect of risedronate on joint structure and symptoms of knee osteoarthritis: results of the BRISK randomized, controlled trial. *Arthritis Res Ther* 7:R625-633