

11. TURNOVER OSSEO E BISFOSFONATI

Up-to-date 2007

**Domenico Maugeri, Biagio Castiglia, Francesco Lo Giudice,
Claudia Mamazza**

*Dipartimento di Scienze della Senescenza, Urologiche e Neurologiche,
Università degli Studi di Catania*

Introduzione

L'osso è un tessuto vivo, che si modifica continuamente e continuamente si ripara, attraverso un processo di formazione/riassorbimento denominato “*modeling*” (modellamento osseo), che ritma l'euosteogenesi dalla nascita fino all'età dell'accrescimento definitivo, che si conclude intorno ai 30 anni, ed è seguito negli anni successivi da un diverso processo denominato “*remodeling*” (rimodellamento osseo), in cui l'osso vecchio viene sostituito da osso nuovo. Un ciclo completo di *modeling* nelle prime 3 decadi di vita si esaurisce ogni 2-3 anni, mentre un ciclo di *remodeling* dura all'incirca 10 anni.

I principali attori di tale complesso meccanismo sono tre tipi di cellule, gli osteociti, gli osteoclasti e gli osteoblasti, che hanno ruoli differenti e operano in sequenza, accoppiati e bilanciati.

Sono i *microcrack*, cioè le crepe strutturali, ad allertare gli osteociti, veri e propri controllori della salute dell'osso, che attraverso un sistema di allarme-attivazione citochine-mediato, innescano i processi sia di modellamento sia di rimodellamento osseo.

Il *primum movens* di tali processi specifici è dato dall'attivazione degli osteoclasti quiescenti che, erodendo la superficie ossea, formano una cavità su cui successivamente interverranno gli osteoblasti mediante la deposizione di idrossiapatite calcica, con lo scopo di riempire tale cavità di lamelle ossee “giovani” [1]. Ogni singolo tassello di tale meccanismo, come i pezzi perfettamente combacianti di un *puzzle*, permetterà la nascita di un osso maturo, formato da una matrice organica contenente fibre collagene, proteoglicani e altro, che sarà rafforzata dalla presenza di cristalli di idrossiapatite e sali di minerali come calcio e fosforo.

La neoformazione e la distruzione ossea possono essere misurate in termini di “tasso di *turnover* osseo”, tramite un'analisi del sangue e delle urine che identifica la presenza di specifici “*marker* del rimodellamento osseo”, tra cui bisogna ricordare l'osteocalcina, i peptidi di estensione del procollagene e altri enzimi e proteine tissutali, secreti dagli osteoblasti e dagli osteoclasti (Tabella 1, Figura 1) [2].

Sappiamo che proprio dopo i 30 anni d'età, quando la massa ossea ha raggiunto il suo picco, questo processo di rimodellamento provoca in realtà, a ogni ciclo concluso, una perdita complessiva di osso, a seconda della condizione posseduta dall'individuo e geneticamente codificata di *normal loser*, *slow loser* o *fast loser*, per cui non tutto l'osso distrutto verrà sostituito con osso nuovo, ma una piccola parte

Tabella 1. Marcatori del turnover osseo**Di neoformazione**

- Osteocalcina totale e osteocalcina intatta
- Fosfatasi alcalina totale
- Fosfatasi alcalina specifica ossea
- Propeptide carbossiterminale del procollagene di tipo I
- Propeptide aminoterminale del procollagene di tipo I

Di riassorbimento

- Fosfatasi acida tartrato-resistente
- Escrezione urinaria della piridinolina totale (HPLC PYR)
- Escrezione urinaria della desossipiridinolina (HPCL D-PYR)
- N-telopeptide cross-legato del collagene di tipo I (NTX)
- C-telopeptide cross-legato del collagene di tipo I (CTX)
- Piridinolina libera urinaria (F-PYR)
- C-telopeptide cross-legato del collagene di tipo I (ICTP)

andrà perduta rendendo l'osso sempre più debole dal punto di vista biomeccanico e quindi più suscettibile all'insorgenza di eventi fratturativi. Per questo motivo, l'interesse nei confronti dei meccanismi che regolano il *turnover* osseo si è via via accresciuto, tanto che studi recenti [3,4] hanno portato alla ribalta il concetto di *bone quality* evidenziando la necessità, per avere un osso "sano", sia di livelli adeguati di BMD sia della presenza di una microarchitettura efficiente, in modo tale da mante-

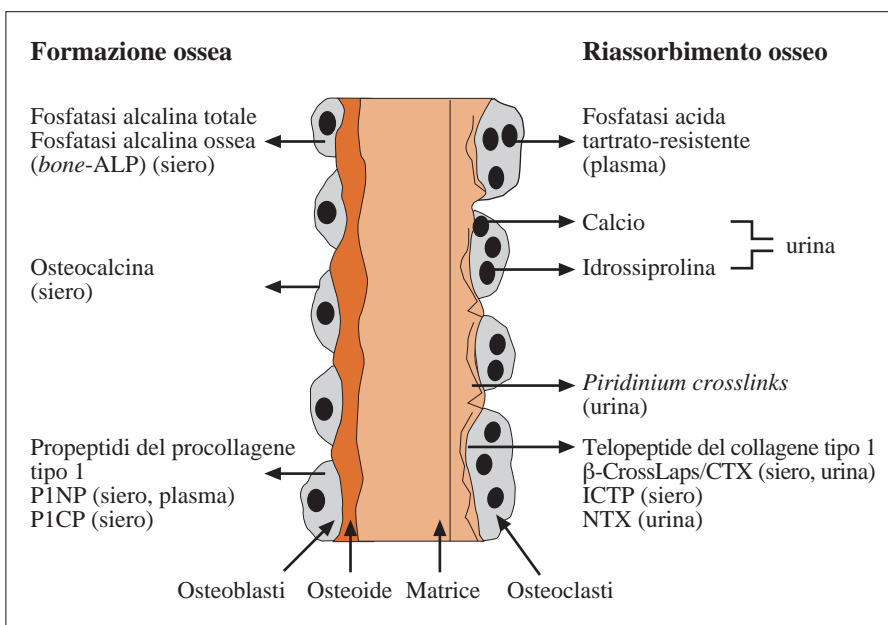


Figura 1. Sostanze associate al rimodellamento dell'osso rilevabili con l'analisi del sangue e delle urine

nera il più a lungo possibile un ottimale stato di normale resistenza ossea. Da ciò si deduce che anche un processo finemente regolato in natura come quello del *turnover* osseo può incepparsi, dando vita a quadri di franca patologia tra i quali spicca, per incidenza e importanza delle sequele, la malattia osteoporotica. Infatti, l'osso osteoporotico si presenta con trabecole sottili, le cui interconnessioni sovente sono spezzate; come un ponte le cui strutture d'acciaio appaiano indebolite, anche la resistenza dell'osso osteoporotico e la sua stabilità saranno compromesse, con un conseguente maggior rischio di eventi fratturativi [5].

È chiaro, quindi, come l'obiettivo principe della ricerca scientifica sia a oggi quello di proteggere il più a lungo possibile sia la densità minerale dell'osso sia la sua microarchitettura, intervenendo specialmente sul *turnover* osseo con terapie farmacologiche ad azione rapida e su più fronti. A questo proposito, oggi i farmaci più usati per le malattie associate a un aumentato riassorbimento dell'osso, come l'osteoporosi, sono sicuramente i bisfosfonati (BF), analoghi strutturali del pirofosfato inorganico, sintetizzati per la prima volta negli anni Sessanta [6].

Meccanismo d'azione dei bisfosfonati sull'osso

Diversi studi clinici [7,8] hanno cercato di chiarire il più possibile il meccanismo responsabile del potere antiassorbitivo dei BF, che rimane però ancora in parte sconosciuto. Sappiamo che questi farmaci si legano tenacemente ai cristalli di idrossiapatite a livello delle aree di intenso riassorbimento osseo, dove gli osteoclasti erodono l'osso formando vere e proprie lacune; da queste aree il farmaco si libera in seguito alla dissoluzione dei cristalli stessi, andando ad ancorarsi agli osteoclasti, su cui esercita un effetto inibitorio che si estrinseca mediante due meccanismi di azione differenti. Infatti, i BF che non contengono il gruppo aminico (N) come etidronato e clodronato, vengono metabolicamente incorporati in un analogo non idrolizzabile dell'ATP provocando un deficit degli enzimi intracellulari ATP-dipendenti con conseguente morte dell'osteoclasto [9]. Al contrario, gli aminobisfosfonati, come alendronato, risedronato, pamidronato, ibandronato e zoledronato, agiscono sulla "via del mevalonato" inibendone un enzima chiave, la farnesilpirofosfato sintetasi, che porta alla formazione del colesterolo a partire dal mevalonato (Figura 2) [10].

Studi condotti sugli osteoclasti [11] hanno dimostrato che i BF inibiscono la modificazione post-traduzionale (prenilazione) di proteine GTP-asi dipendenti (Ras, Rac, Rho ecc.), che rappresenta un processo indispensabile per la funzione biologica e la sopravvivenza dell'osteoclasto stesso; infatti l'inibizione di tale meccanismo causa un'alterazione del citoscheletro dell'osteoclasto tale da determinare in ultimo l'impossibilità di formazione del "ruffled border", fino all'apoptosi [12]. Ultimamente si è pure visto che gli amino-BF hanno effetti positivi anche sulle cellule osteoformatrici. A questo proposito, Plotkin e coll. [13] hanno dimostrato in un loro studio che tali farmaci sembrano esercitare un effetto anti-apoptotico e proliferativo sia sulle cellule osteoblastiche sia sugli osteociti, mediante l'attivazione di specifici enzimi intracellulari.

Nello studio di Nancollas e coll. [14] si è visto inoltre che, benché gli amino-BF agiscano direttamente sugli osteoclasti interferendo con i processi di "prenilazione proteica", anche la loro capacità di legarsi all'idrossiapatite e quindi di essere assorbiti dall'os-

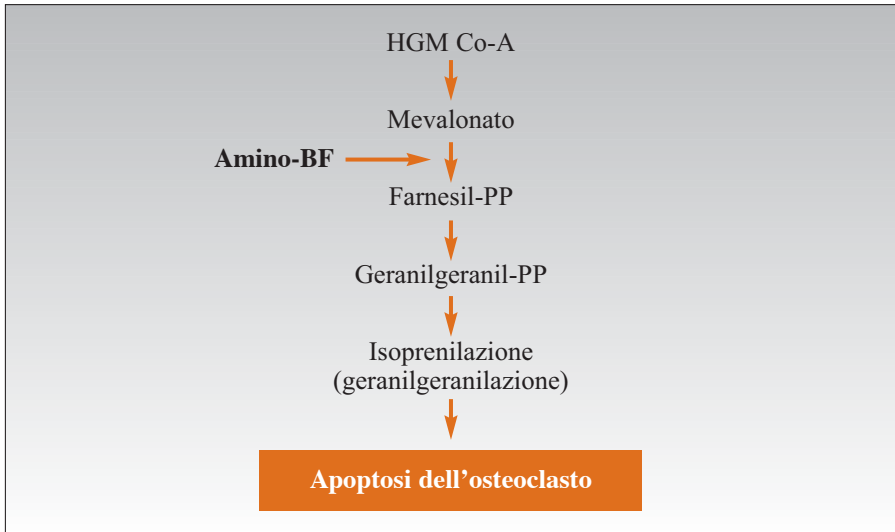


Figura 2. Azione degli aminobisfosfonati sulla “via del mevalonato” [10]

so ne determina potenza e durata d’azione; in particolare, le capacità di legame possono contribuire alle differenze nell’assorbimento e nella persistenza nell’osso, spiegando, per esempio, la durata d’azione apparentemente più prolungata di alendronato e di zoledronato a fronte degli effetti più prontamente reversibili di etidronato e risedronato.

Quanto appena detto crea un gradiente di potenza biologica all’interno della famiglia dei BF, che li distingue e li rende molto diversi tra loro in termini di riduzione del *turnover* osseo. La potenza biologica, cioè la capacità di ridurre il *turnover*

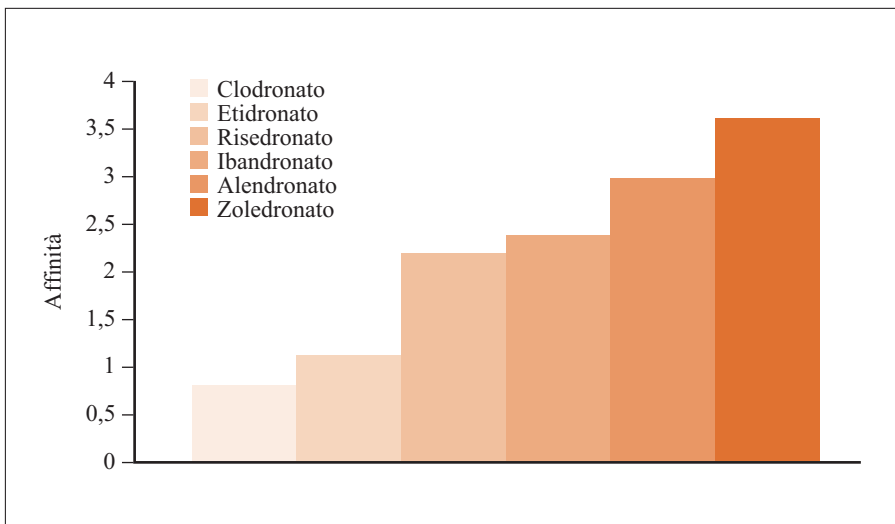


Figura 3. Gradiente di affinità di legame di diversi bisfosfonati per i cristalli di idrossiapatite [14]

osseo, dipende chiaramente dalla differente interazione dei vari BF con la matrice ossea, e in tal senso esiste un gradiente di affinità che pone clodronato in una zona di bassa affinità e zoledronato in una zona di alta affinità (Figura 3). Ciò diversifica anche la persistenza dell'effetto antirassorbitivo e consente di ritmare una stessa terapia da quotidiana a periodica; inoltre spiega perché l'effetto coda alla sospensione sia maggiormente presente con alcuni BF (risedronato, alendronato, zoledronato) rispetto ad altri (clodronato, etidronato).

Rassegna bibliografica

■ Zoledronato e alendronato: effetti sui *marker* del riassorbimento osseo in donne con osteoporosi post-menopausale

In uno studio multicentrico, randomizzato e in doppio cieco, della durata di 6 mesi, Saag e coll. [15] hanno confrontato l'efficacia di una singola infusione annuale di 5 mg di zoledronato con la somministrazione orale settimanale di 70 mg di alendronato in donne con bassa densità minerale ossea.

L'obiettivo dello studio è stato quello di verificare l'azione dei due farmaci sui *marker* del *turnover* osseo, in particolar modo osservando le variazioni dell'escrezione urinaria del NTX (Figura 4), gli effetti collaterali e la preferenza delle pazienti verso l'uno o l'altro tipo di terapia.

A tal proposito 128 donne, affette da osteoporosi post-menopausale e con bassi livelli di BMD ($T\text{-score} \leq -2$ DS), sono state divise in 2 gruppi; di questi il gruppo A (n=69) è stato trattato con una singola infusione di acido zoledronico alla dose di 5 mg e il gruppo B (n=59) con 70 mg di alendronato alla settimana. I risultati dello

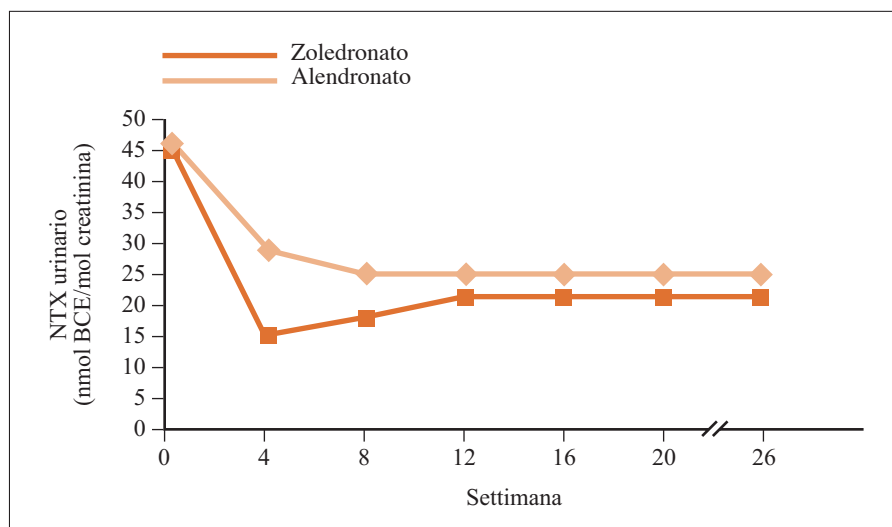


Figura 4. Andamento del NTX urinario nel corso dello studio [15]

studio hanno evidenziato, già dopo una settimana di trattamento, una riduzione significativamente maggiore dell'escrezione urinaria di NTX nel gruppo A rispetto al gruppo B, che si è mantenuta tale per tutta la durata dello studio. Inoltre, per tutti i 6 mesi di terapia, nelle pazienti trattate con zoledronato si è osservata anche una riduzione significativa della concentrazione sierica del *marker* di riassorbimento beta-CTX e della *bone*-ALP sierica, che sono tornati ai valori pre-menopausali già dopo 12 settimane di trattamento.

Questo studio comparativo ha inoltre permesso di verificare come, in entrambi i gruppi, gli effetti collaterali si siano presentati in percentuale pressoché sovrapponibile, anche se nel gruppo A, durante i primi 3 giorni di terapia, si è avuta un'incidenza maggiore di sintomi simil-influenzali, che tuttavia è andata riducendosi fino a scomparire nel prosieguo della terapia. Inoltre, la maggior parte delle pazienti arruolate (66,4%) ha espresso una preferenza maggiore nei confronti del trattamento con zoledronato rispetto alla terapia settimanale con alendronato, preferita soltanto dal 19,7% delle pazienti.

In conclusione, lo studio ha permesso di dimostrare che una singola infusione all'anno di zoledronato, alla dose di 5 mg, si è rivelata efficace nel ridurre i *marker* del riassorbimento osseo più rapidamente rispetto alla terapia settimanale con alendronato alla dose di 70 mg, risultando, inoltre, un regime terapeutico preferito dalla maggioranza delle pazienti esaminate.

■ **Effetto di alendronato e risedronato sulla densità minerale ossea e sul turnover osseo: risultati dello studio FACT**

In questo studio internazionale, multicentrico, in doppio cieco [16], della durata di un anno, condotto in 75 centri dislocati in Europa, America e Asia, sono state arruolate 936 donne con bassa densità ossea ($T\text{-score} \leq -2,0$) a livello della colonna lombare, del trocantere, del collo o del femore *in toto*, e di queste 854 (91%) hanno completato lo studio. Le pazienti sono state randomizzate a ricevere 70 mg di alendronato in monosomministrazione settimanale + risedronato-placebo oppure 35 mg di risedronato in monosomministrazione settimanale + alendronato-placebo.

L'*endpoint* primario di Reid e coll. è stato quello di valutare la variazione percentuale, nell'arco dei 12 mesi di studio, della BMD a livello del trocantere del femore rispetto al basale; *endpoint* secondari sono stati le variazioni percentuali sia della BMD del collo femorale, del femore *in toto* e della colonna lombare, sia dei *marker* del *turnover* osseo, tra i quali la *bone*-ALP sierica e l'NTX urinario. Inoltre, gli Autori hanno confrontato i profili di sicurezza e di tollerabilità dei due farmaci.

I risultati di questo *trial* comparativo, riportati nella Tabella 2, consentono di affermare che alendronato ha un'efficacia superiore e una tollerabilità simile rispetto a risedronato; infatti ha determinato, dopo 12 mesi di trattamento, aumenti della BMD maggiori in confronto a risedronato in tutte le sedi esaminate, soprattutto a livello del trocantere femorale, dove l'aumento è stato pari al 3,56% nel gruppo alendronato e al 2,71% nel gruppo risedronato; questo dato si è rivelato significativo già nei primi 6 mesi di terapia. Inoltre il trattamento con alendronato ha permesso una più rapida e consistente riduzione dei *marker* del rimodellamento osseo,

Tabella 2. Risultati a 12 mesi dello studio FACT [16]

	Gruppo alendronato	Gruppo risedronato
Variazioni NTX urinario	-58%	-47%
Variazioni <i>bone</i> -ALP sierica	-45%	-34%
Variazioni BMD trocantere femorale	+3,56%	+ 2,71%

con un ritorno ai livelli pre-menopausali già nei primi 3 mesi di terapia; in particolare, dai risultati è emerso che il farmaco ha prodotto una riduzione dei livelli urinari di NTX pari al 58% e della concentrazione sierica della *bone*-ALP pari al 45%, mentre nel gruppo in terapia con risedronato tale riduzione è stata del 47% per quanto riguarda l'NTX urinario e del 34% per la *bone*-ALP sierica ($p < 0,001$).

In conclusione, in questo studio le pazienti che erano in trattamento monosettimanale con alendronato hanno avuto riduzioni del rimodellamento osseo e aumenti della densità minerale ossea significativamente superiori rispetto alle pazienti trattate con risedronato, confermando ulteriormente il ruolo di questo farmaco nel trattamento dell'osteoporosi e nella prevenzione delle fratture.

Bibliografia

- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL (2003) Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 423:337-342
- Garnero P, Delmas PD (1998) Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27:303-323
- Benhamou CL (2007) Effects of osteoporosis medications on bone quality. *Joint Bone Spine* 74:39-47
- Delmas PD, Vrijens B, Eastell R et al (2007) Effect of monitoring bone turnover markers on persistence with risedronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1296-1304
- Silverman SL, Watts NB, Delmas PD et al (2007) Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporosis Int* 18:25-34
- Adami S (1994) Farmacologia dei bisfosfonati. In: Bisfosfonati. Una classe di farmaci in evoluzione. Elsevier Edizioni Mediche, Roma:19-39
- Russell RG (2007) Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics* 119[Suppl. 2]:150-162
- Lambrinoudaki I, Christodoulakos G, Botsis D (2006) Bisphosphonates. *Ann N Y Acad Sci* 1092:397-402
- Papapoulos SE (2006) Bisphosphonate actions: physical chemistry revisited. *Bone* 38:613-616
- Moreau MF, Guillet C, Massin P et al (2007) Comparative effects of five bisphosphonates on apoptosis of macrophage cells in vitro. *Biochem Pharmacol* 73:718-723
- Reddy SV (2004) Etiology of Paget's disease and osteoclast abnormalities. *J Cell Biochem* 93:688-696
- Dunford JE, Rogers MJ, Ebetino FH et al (2006) Inhibition of protein prenylation by bisphosphonates causes sustained activation of Rac, Cdc42, and Rho GTPases. *J Bone Miner Res* 21:684-694
- Plotkin LI, Aguirre JJ, Kousteni S et al (2005) Bisphosphonates and estrogens inhibit osteocyte apoptosis via distinct molecular mechanisms downstream of extracellular signal-regulated kinase activation. *J Biol Chem* 280:7317-7325
- Nancollas GH, Tang R, Phipps RJ et al (2006) Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone* 38:617-627
- Saag K, Lindsay R, Kriegman A et al (2007) A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone* 40:1238-1243
- Reid DM, Hosking D, Kendler D et al (2006) Alendronic acid produces greater effects than risedronic acid on bone density and turnover in postmenopausal women with osteoporosis: results of FACTS-international. *Clin Drug Investig* 26:63-74