

14. TURNOVER OSSEO E BISFOSFONATI

Up-to-date 2008

*Domenico Maugeri, Valentina Fiore, Grazia Mamazza,
Giuseppe Taverna*

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

Introduzione

La posizione eretta, conquistata faticosamente dall'uomo nella sua filogenesi, presuppone l'acquisizione di una struttura portante, muscoli più scheletro, così ben integrata da garantire sino alla fine una adeguata vita di relazione. È il movimento che garantisce durante tutte le fasi della vita il giusto trofismo sia dei muscoli sia dell'intero scheletro. Limitatamente al tessuto osseo, che ha, oltre alla funzione di sostegno, funzioni metaboliche assai importanti per assicurare una corretta omeostasi dell'organismo, esso è da considerare un tessuto estremamente dinamico che si modifica continuamente con sequenziali processi di neoformazione e di riassorbimento osseo. Tali processi sono denominati di *modeling* (modellamento) fino allo sviluppo definitivo dell'individuo, che si conclude intorno alla terza decade di vita, con un ciclo osteogenetico di ricambio totale della durata di circa 3 anni; sono seguiti successivamente da quelli detti di *remodeling* (rimodellamento), con un ciclo osteogenetico di ricambio totale della durata di 7-10 anni, che garantiscono sino al termine della vita una sufficiente salute al nostro scheletro.

Esiste per l'intero scheletro una fitta rete di allerta-attivazione, che risponde con solerzia e rapidità alle crepe strutturali, dette *microcracks*, le quali, se valicano i limiti di sicurezza, vengono avvertite da una sorta di rete antisismica coordinata dagli osteociti. Questi allertano le unità multicellulari di base (BMU) a iniziare un processo di ristrutturazione locale, che parte con l'opera di riassorbimento osseo sostenuta dagli osteoclasti e si conclude con l'opera di neoformazione ossea mediata dagli osteoblasti, attraverso un lavoro simbiotico accoppiato e bilanciato [1].

Attraverso una coordinata sequenza di erosioni cavitari e riempimenti mirati, si creeranno lamelle ossee giovani, che nel giro di due anni daranno origine a osso maturo formato da una matrice organica, contenente fibre collagene, proteoglicani e altro, e rafforzato dalla presenza di cristalli di idrossiapatite e sali minerali, tra i quali abbondano calcio e fosforo.

Sia la neoformazione sia la decostruzione ossea possono essere misurate, in termini di tasso di *turnover* osseo, tramite l'analisi nel sangue e/o nelle urine dei cosiddetti *marker* del rimodellamento osseo. Suddivisi in *marker* di neoforma-

zione e *marker* di riassorbimento, essi presentano però ampie oscillazioni individuali, sia *intradie* sia *interdie*, e pertanto non vengono molto utilizzati nella diagnostica di routine (Tabelle 1-4) [2,3].

Tabella 1. Marcatori del turnover osseo

	Formazione	Riassorbimento
Sierici	Osteocalcina Propeptidi C- e N-terminali del procollagene tipo I (PICP e PINP) Fosfatasi alcalina totale e isoenzima osseo	Fosfatasi acida tartrato-resistente (TRAP) Piridinoline Galattosilidrossilisina C-telopeptide del collagene di tipo I (CTX-I) N-telopeptide del collagene di tipo I (NTX) C-telopeptide cross-legato del collagene di tipo I (ICTP)
Urinari		Idrossiprolina Piridinolina libera e totale (Pyd) Deossipiridinolina libera e totale (Dpd) C-telopeptide del collagene tipo I (CTX-I) N-telopeptide del collagene tipo I (NTX) C-telopeptide cross-legato del collagene di tipo I (ICTP) Galattosilidrossilisina

Tabella 2. Marcatori biochimici di neoformazione ossea

Marcatore	Specificità tessutale	Metabolismo
Fosfatasi alcalina ossea	Isoenzima presente sulla membrana degli osteoblasti. La sintesi aumenta durante la differenziazione. I livelli sierici correlano con i dati di istomorfometria e di cinetica della neoformazione ossea	Eliminazione renale. Emivita plasmatica di 1-2 giorni
Osteocalcina	Sintetizzata da osteoblasti e odontoblasti. I livelli sierici correlano con i dati di istomorfometria e di cinetica della neoformazione ossea	Eliminazione renale. In circolo si trovano frammenti della molecola nativa. Emivita nel ratto di alcuni minuti
PICP e PINP	Presenti nell'osso, nella cute e in altri tessuti che contengono collagene di tipo I. I livelli sierici correlano con i dati di istomorfometria e di cinetica della neoformazione ossea	PICP è metabolizzato nel fegato. Emivita plasmatica di 6-8 minuti. Non ci sono dati certi sul PINP

Tabella 3. Marcatori biochimici di riassorbimento osseo

Marcatore	Specificità tessutale	Metabolismo
Fosfatasi acida tartrato-resistente	Presente negli osteoclasti e nei macrofagi. I livelli sierici correlano con i dati di istomorfometria	
Idrossiprolina	Presente in tutte le molecole di collagene, nell'elastina e nel frammento C1q del complemento. Rilasciata sia durante la formazione sia nel riassorbimento	Metabolizzata dal fegato. Il 10-15% è eliminato immodificato per via renale
Galattosil-idrossilisina	Presente solo nel collagene. 5-7 volte più abbondante nel collagene di tipo I osseo che nel collagene di tipo I cutaneo. Rilasciata durante il riassorbimento	Non metabolizzata al livello epatico, è eliminata immodificata per via renale
PYD e DPD	<i>Cross-link</i> non riducibili che si trovano principalmente nell'osso e sono rilasciati durante il riassorbimento	Escreti per via renale ed epatica, non vengono metabolizzati dal fegato
ICTP	Presente in tutti i tessuti che contengono collagene di tipo I. È rilasciato solo durante il riassorbimento	Poco a oggi si conosce sul metabolismo e la <i>clearance</i>

Tabella 4. Variabilità biologica intra- e interindividuale dei principali marcatori biochimici di rimodellamento osseo con relativa differenza critica

Marcatori di formazione	CV1	CV2	CD
s-fosfatasi alcalina ossea	6,6%	35,6%	20%
s-osteocalcina	9,1%	30,9%	29%
s-PICP	8,6%	17,6%	26%
Marcatori di riassorbimento			
s-fosfatasi acida tartrato-resistente	10,8%	13,3%	35%
s-ICTP	6,9%	28,8%	26%
u-piridinolina libera	18,6%	24,8%	57%
u-deossipiridinolina libera	13,1%	26%	40%
u-deossipiridinolina totale	23,5%	26%	70%
u-NTX	14,7%	26,9%	44%
u-CTX	?	?	?

CV1 = variabilità biologica intraindividuale
CV2 = variabilità biologica interindividuale
CD = differenza critica

Il picco di massa ossea, raggiunto faticosamente nelle prime 3 decadi di vita, viene mantenuto per qualche decennio; in seguito, giorno dopo giorno, specie in alcune donne entrate in menopausa, le cosiddette *fast looser*, si ha una progressiva perdita di osso che sfiora nei primi cinque anni anche il 30%. Si manifesta allora in modo più o meno palese l'osteoporosi, che è caratterizzata da una riduzione della resistenza ossea a causa della perdita delle normali caratteristiche bio-meccaniche, che rende l'osso più suscettibile di eventi fratturativi.

È chiaro pertanto che la medicina di oggi deve intervenire utilizzando farmaci che consentano in tempi rapidi di recuperare la perduta salute dell'osso, resettando il *turnover* osseo, accelerato e afinalistico, e riportandolo a livelli fisiologici: stiamo ovviamente parlando dei bisfosfonati, che ormai sono usati con buoni risultati da oltre un trentennio.

Meccanismo d'azione dei bisfosfonati sull'osso

I bisfosfonati (BF) sono analoghi strutturali del pirofosfato inorganico, il più semplice dei polifosfati, una sostanza normalmente presente nei liquidi biologici e capace di inibire l'aggregazione e la dissoluzione dei cristalli di fosfato di calcio *in vitro* [4] e le calcificazioni ectopiche *in vivo* [5].

Il pirofosfato è prodotto in varie reazioni biosintetiche dell'organismo: previene le calcificazioni dei tessuti molli e svolge un ruolo di regolazione nei processi di mineralizzazione ossea. Esso conserva le sue proprietà farmacologiche solo se somministrato per via parenterale, mentre se è assunto *per os* viene degradato dalle pirofosfatasi contenute nell'orletto a spazzola delle cellule di rivestimento del tratto gastrointestinale. La sostituzione dell'atomo di ossigeno del pirofosfato (P-O-P) con un atomo di carbonio (P-C-P) realizza composti resistenti alle pirofosfatasi, al calore e altro, che conservano però le caratteristiche fisico-chimiche del pirofosfato: nascono così i bisfosfonati (Figura 1).

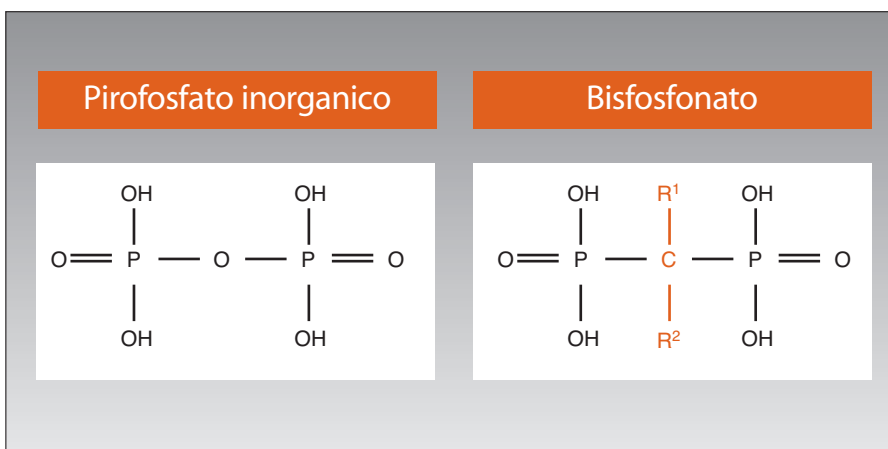


Figura 1. Struttura base del pirofosfato e dei bisfosfonati

I BF, distinti in non-aminobisfosfonati, aminobisfosfonati e aminobisfosfonati con anello eterociclico, hanno tutti una azione antiassorbitiva, che in termini di potenza dipende sia dalla diversa affinità con il tessuto osseo (Figura 2) [6] sia dal differente blocco dell'enzima FPPS (farnesilpirofosfato sintetasi) (Figura 3).

I BF inoltre sembrano avere effetti sugli osteoblasti influenzandone il metabolismo, la proliferazione e la produzione di svariati fattori solubili, quali IL-6, in grado di regolare sia l'osteoclastogenesi sia la stessa attività osteoclastica e proinfiammatoria [7-11].

Rassegna bibliografica

■ Densità minerale ossea e comportamento dei *marker* del turnover osseo in donne affette da osteoporosi post-menopausale dopo trattamento con acido zoledronico 5 mg endovena una volta l'anno

In questo lavoro di Delmas e coll. [12] si conferma che i *marker* biochimici del turnover osseo sono assai utili nel valutare la risposta agli agenti antiassorbitivi e che la scelta del *marker* dipende dalla sua capacità di indicare risposte clinicamente rilevanti, come cambiamenti clinicamente significativi della BMD. La popolazione indagata è un sottogruppo di quella dello studio HORIZON, della durata di 3 anni,

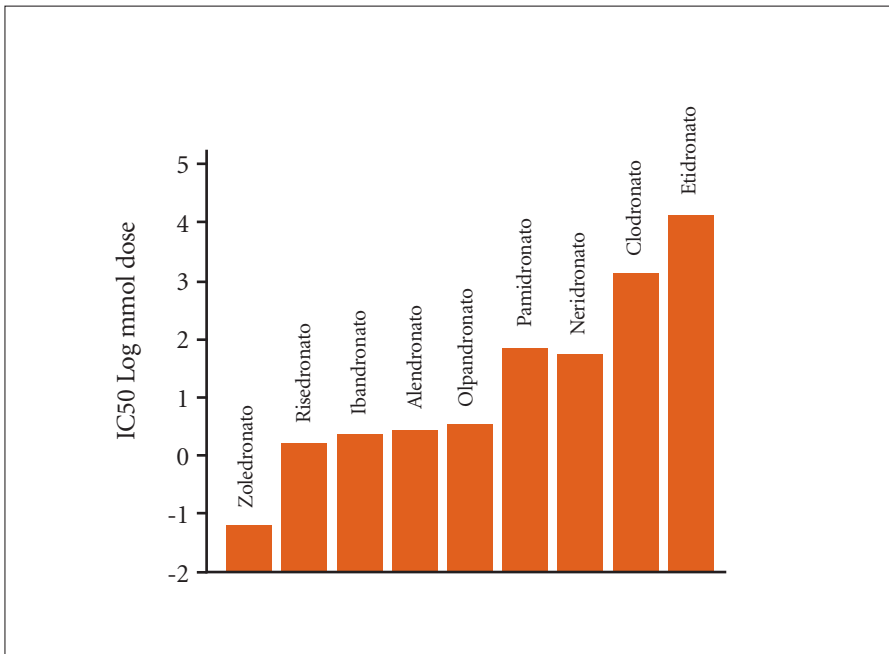


Figura 2. Grado d'affinità di diversi bisfosfonati con i cristalli di idrossiapatite [6]

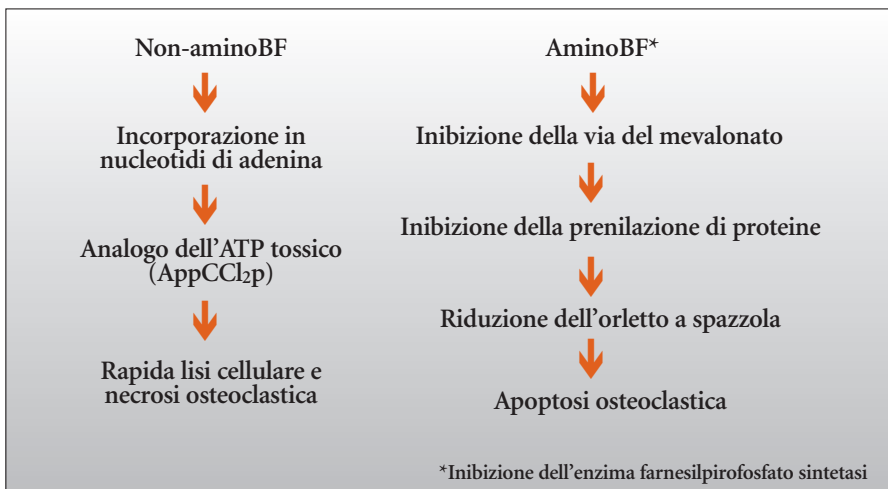


Figura 3. Meccanismo d'azione di non-aminobisfosfonati e aminobisfosfonati sugli osteoclasti (Mod. da: Rogers MJ et al J Bone Miner Res 1997; 11:1482-1491)

randomizzato, in doppio cieco, controllato con 5 mg e.v. di acido zoledronico vs placebo, che ha valutato il rischio di fratture vertebrali e femorali in 7736 donne con osteoporosi post-menopausale; i risultati hanno mostrato nei 3 anni di trattamento riduzioni assai rilevanti delle fratture vertebrali, femorali e dello scheletro appendicolare [13]. L'obiettivo del presente studio era di valutare come l'acido zoledronico incrementasse la BMD e modificasse il *turnover* osseo, misurato dai cambiamenti di 3 *marker*: s-CTX, fosfatasi alcalina ossea e PINP.

Le donne avevano un'età compresa fra 65 e 89 anni, con un *T-score* al collo femorale $<-2,5$, oppure un *T-score* $<-1,5$ ed evidenza radiologica di almeno 2 fratture vertebrali lievi oppure 1 moderata. Oltre alle 3 infusioni di 5 mg di acido zoledronico o placebo, tutte le donne hanno ricevuto una supplementazione giornaliera di calcio (1000-1500 mg) e vitamina D (400-1200 UI). Tutte hanno eseguito al basale, a 6, 12, 24 e 36 mesi una MOC-DEXA al femore totale, al collo femorale e alla colonna. In un sottogruppo di 605 donne al basale, a 12, 24 e 36 mesi sono stati dosati s-CTX e fosfatasi alcalina ossea. In un altro sottogruppo di 1248 donne agli stessi tempi è stato dosato il PINP; inoltre a 6 mesi sono stati misurati s-CTX e fosfatasi alcalina ossea. I tassi di risposta al trattamento sono stati valutati, per ogni *marker*, in base alla frazione di pazienti che mostravano la variazione attesa rispetto al basale nonché alla frazione di pazienti che presentavano una variazione rispetto al basale superiore all'LSC (cambiamento minimo significativo).

In termini di BMD si sono avuti incrementi maggiori a livello della colonna rispetto al femore totale o al collo femorale: a 6, 12, 24 e 36 mesi rispettivamente sono stati osservati aumenti dal basale nel 88,8%, 92,4%, 93,2% e 94,8% delle pazienti. Considerando un LSC del 3%, i tassi di risposta per la BMD lombare sono risultati del 50,4%, 61,9%, 83,4% e 83,6%, sempre ai tempi 6, 12, 24 e 36 mesi.

Riguardo ai *marker* il più sensibile è stato s-CTX, con decrementi a 6, 12, 24 e 36

mesi rispettivamente nel 96%, 94,5%, 89% e 86,2% delle pazienti trattate con acido zoledronico. Considerando per s-CTX un LSC pari a 60%, i tassi di risposta sono stati del 72,7%, 52,5%, 46,6% e 44%, mentre con LSC del 30% i tassi risultano del 92,4%, 84%, 78% e 70,7%, sempre ai tempi 6, 12, 24 e 36 mesi. L'acido zoledronico è stato generalmente ben tollerato, ma entro i primi 3 giorni dall'infusione il 51,3% delle pazienti ha presentato almeno 1 evento avverso, contro il 26,3% del gruppo placebo. I tre eventi avversi più frequenti sono stati febbre, artralgie e mialgie.

Le conclusioni degli Autori sono che il dosaggio di s-CTX a 6 mesi consente di avere un eccellente monitoraggio precoce della risposta clinica all'acido zoledronico: il 96% delle pazienti ha mostrato un decremento del *marker* e il 73,7% una sua riduzione clinicamente significativa. Gli aumenti clinicamente significativi della BMD sono stati osservati nel 61,9% delle pazienti a 12 mesi, e nell'83,4% a 24 mesi.

■ Soppressione rapida del CTX sierico con ibandronato orale somministrato una volta al mese

In questo lavoro di Adami e coll. [14] si conferma ancora una volta l'utilità dell'uso dei *marker* del *turnover* osseo, per valutare gli effetti di una terapia con bisfosfonati, in questo caso con ibandronato alla dose di 150 mg *per os* una volta al mese.

La casistica è relativa a 66 donne affette da osteoporosi post-menopausale, con un *T-score* alla colonna o al femore totale $<-2,0$; 49 di esse hanno ricevuto ibandronato + calcio (1000 mg/*die*) e vitamina D (400 UI/*die*) per 6 mesi, mentre alle altre 17 è stato somministrato placebo, con il medesimo supplemento di calcio e vitamina D.

A tutte le pazienti è stato dosato s-CTX al basale, a 3 giorni dalla prima dose (solo nel primo mese) e ai giorni 7, 14, 21 e 28 di ciascun mese.

I risultati ottenuti mostrano una rapida riduzione di s-CTX entro i primi 3 giorni – 70,16% contro il 5,96% con placebo, a conferma della rapida e precoce azione di ibandronato – e la maggior parte delle donne che assumevano ibandronato continuava a presentare una riduzione di s-CTX superiore al 50% anche dopo 6 mesi.

La tollerabilità del trattamento mensile con 150 mg di ibandronato orale è risultata buona.

Bibliografia

1. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL (2003) Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 423:337-342
2. Garnero P, Delmas PD (1998) Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 27:303-323
3. Benhamou CL (2007) Effects of osteoporosis medications on bone quality. *Joint Bone Spine* 74:39-47
4. Fleisch H, Maerki J, Russell RG (1966) Effect of pyrophosphate on dissolution of hydroxyapatite and its possible importance in calcium homeostasis. *Proc Soc Exp Biol Med* 122:317-320
5. Schibler D, Russell RG, Fleisch H (1968) Inhibition by pyrophosphate and polyphosphate of aortic calcification induced by vitamin D₃ in rats. *Clin Sci* 35:363-372
6. 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

7. Vitté C, Fleisch H, Guenther HL (1996) Bisphosphonate induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology* 137:2324-2333
8. Khokher MA, Dandona P (1989) Diphosphonates inhibit human osteoblast secretion and proliferation. *Metabolism* 38:184-187
9. Klein BY, Ben-Bassat H, Breuer E et al (1998) Structurally different bisphosphonates exert opposing effects on alkaline phosphatase and mineralization in marrow osteoprogenitors. *J Cell Biochem* 68:186-194
10. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM et al (1999) Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 104:1363-1374
11. Giuliani N, Pedrazzoni M, Passeri G, Girasole G (1998) Bisphosphonates inhibit IL-6 production by human osteoblast-like cells. *Scand J Rheumatol* 27:38-41
12. Delmas PD, Reid I, Rizzoli R et al (2008) Bone mineral density and biochemical marker response rates in postmenopausal women after treatment with zoledronic acid. 35th European Symposium on Calcified Tissues, Barcelona, 24-28 May:Su-P422
13. Black DM, Delmas PD, Eastell R et al; HORIZON Pivotal Fracture Trial (2007) Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 356:1809-1822
14. Adami S, Boisdron J, Silverman S (2008) Rapid suppression of serum CTX with once-monthly oral ibandronate. 35th European Symposium on Calcified Tissues, Barcelona, 24-28 May:Su-P398