

OSTEOPOROSI E MALATTIE REUMATICHE

Ombretta Di Munno, Andrea Delle Sedie, Maurizio Mazzantini

U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa

Indirizzo per corrispondenza: Prof.ssa Ombretta Di Munno

U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa

Via Roma 67 - 56126 Pisa

tel: +39 050 558604; fax: +39 050 558604; e-mail: o.dimunno@int.med.unipi.it

ABSTRACT

Osteoporosis (OP) is a well documented complication of some rheumatic diseases. Rheumatoid arthritis (RA) represents the paradigm of bone loss which occurs both locally (iuxta-articular OP and bone erosions) and systemically (generalized osteoporosis and fractures). Both local and systemic bone loss in RA are mainly due to an imbalance in the RANKL/OPG ratio produced by pro-inflammatory cytokines. There is substantial evidence that bone loss does occur also in systemic lupus erythematosus, ankylosing spondylitis and scleroderma. The pathogenesis of bone loss is multifactorial, with disease-dependent and disease-independent factors. Glucocorticoids represent the single most important risk factor for OP, even at low dose, and are associated with a significant increase in fracture risk. Functional impairment, hypovitaminosis D due to lack of sun exposure, disease activity and drugs, such as immunosuppressant and anticoagulants, also play a role.

Key words: *osteoporosis, rheumatic diseases, risk factors, cytokine, glucocorticoids*

RIASSUNTO

Numerosi studi documentano la presenza di osteoporosi (OP) in molte malattie reumatiche (MR). L'artrite reumatoide (AR) rappresenta la malattia in cui questi aspetti sono stati meglio valutati sia a livello locale (OP iuxta-articolare, erosioni) che sistemico (OP generalizzata, fratture) ma c'è ormai evidenza di aumentata incidenza di OP e fratture anche in pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES), spondilite anchilosante (SA) e scleroderma (SSc). La patogenesi dell'OP è multifattoriale riconoscendo sia meccanismi non specificamente legati alla malattia di per sé, che più strettamente dipendenti dalla malattia stessa. Fra i primi vanno segnalati la prevalenza nel sesso femminile (AR, LES, SSc) e nell'età medio avanzata, il mancato raggiungimento del picco ottimale di massa ossea quando l'esordio è precoce (LES, AR giovanile, SSc). Fra i secondi vanno considerati la compromissione funzionale e/o l'invalidità (AR, SA), la grave ipovitaminosi D conseguente alla ridotta esposizione al sole (LES), l'attività di malattia (ruolo osteopenizzante di mediatori della flogosi e citochine), infine l'impiego di farmaci con effetti scheletrici ben noti come i glucocorticoidi o comunque in larga parte documentati (anticoagulanti cronici). I glucocorticoidi, anche ai bassi dosaggi frequentemente utilizzati nelle MR, hanno dimostrato effetti negativi sulla massa ossea, associati in alcune malattie (AR, LES, SA) ad aumentato rischio di fratture.

Parole chiave: *osteoporosi, malattie reumatiche, fattori di rischio, citochine, glucocorticoidi*

INTRODUZIONE

L'ultimo decennio ha assistito a numerosi progressi nelle nostre conoscenze dei rapporti tra malattie reumatiche (MR) e massa ossea. Era già stato ampiamente documentato che alcune MR si associano frequentemente ad osteoporosi (OP), indipendentemente dall'impiego dei glucocorticoidi (GC). Questo era stato possibile grazie alla disponibilità di una metodica precisa ed accurata per misurare la densità minerale ossea (BMD), ovvero la densitometria a raggi X (DXA). L'utilizzo di marcatori urinari e sierici del turnover osseo ha poi fornito importanti informazioni sui fenomeni che regolano il metabolismo scheletrico in condizioni fisiologiche e patologiche, e indicato un metodo per la sua valutazione anche nella pratica clinica. Ulteriore luce in questo campo è stata data

dall'individuazione di un folto numero di mediatori della flogosi e di citochine (i.e. IL-1, IL-2, IL-6, IL-11, IL-17, TNF- α) che regolano in condizioni fisiologiche e patologiche reclutamento, differenziazione e attività degli osteoclasti (1, 2) e che svolgono un ruolo di primissimo piano nell'induzione della perdita locale e sistemica di massa ossea nelle artropatie flogistiche croniche (1, 3). Alla fine degli anni '90 risale la individuazione del *receptor activator of nuclear factor κ B ligand* (RANKL) (4), una citochina fondamentale per l'osteoclastogenesi, il che ha condotto negli anni successivi ad una migliore comprensione della biologia del riassorbimento osseo operato dagli osteoclasti (2, 5) ed ha fornito rilevanti conoscenze circa la patogenesi di alcune malattie metaboliche dello scheletro. Per rimanere nel campo dell'influenza sull'osso delle MR ed in particolar modo dell'artrite reumatoide (AR), è

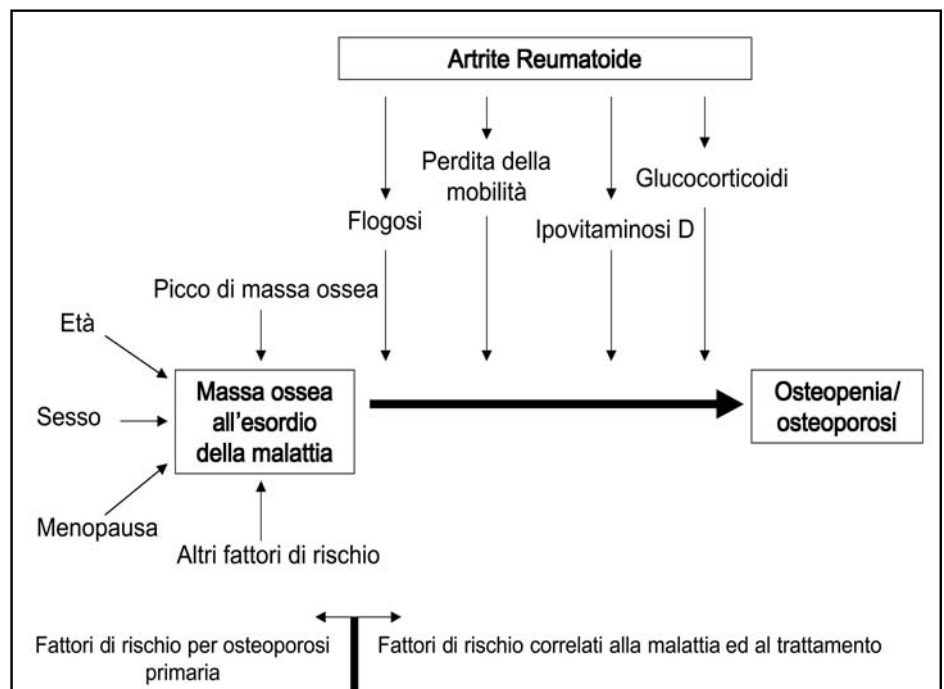
infatti ormai ben documentato che le maggiori conseguenze scheletriche di questa, ovvero le erosioni e l'OP iuxta-articolare, sono innescate dall'espressione da parte delle cellule T attivate di elevati livelli di RANKL, con la conseguente diretta attivazione degli osteoclasti (1, 3, 6, 7). Un ruolo simile come mediatore della perdita di massa ossea è stato attribuito al RANKL anche nei pazienti con spondilite anchilosante ed artrite psoriasica. Infine, RANKL ed altre citochine, es IL-1, stanno rappresentando il bersaglio di nuove prospettive terapeutiche, ancora sotto studio, ma promettenti (8-11). Una segnalazione a parte meritano i GC, il cui utilizzo è fondamentale in molte MR, ed il cui effetto osteopenizzante è noto da decenni. Solo da pochi anni tuttavia è stato chiarito il principale meccanismo per il quale questi farmaci causano OP: i GC riducono il numero, l'attività funzionale e la sopravvivenza degli osteoblasti, ed in più, nelle prime fasi della loro somministrazione, determinano un incremento dell'attività degli osteoclasti (12, 13). Importanti studi epidemiologici hanno infine chiarito che i GC esercitano effetti negativi sull'osso anche a dosi relativamente basse, ed in tempi molto rapidi (14, 15). Se l'AR è la malattia le cui conseguenze negative sulla massa ossea sono state da più lungo tempo e più diffusamente indagate (16, 17), c'è ormai una solida evidenza di un aumentato rischio di OP e di fratture anche in pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) (18) e spondilite anchilosante (SA) (19). Anche la sclerodermia (SSc) è stata indagata per quanto riguarda le sue conseguenze scheletriche, ma con risultati meno univoci (20). I paragrafi successivi riportano quanto è attualmente noto su questo aspetto in continua evoluzione.

ARTRITE REUMATOIDE

L'artrite reumatoide, la più comune fra le artriti croniche a carattere infiammatorio, è caratterizzata, oltre che dall'impegno articolare, da manifestazioni sistemiche extra-articolari a carico dei principali organi ed apparati (21). L'AR che ha una patogenesi autoimmune (22) legata all'espansione di linfociti T e B autoreattivi, con conseguente attivazione di macrofagi, fibroblasti e liberazione di mediatori dell'infiammazione come i metaboliti dell'acido arachidonico, citochine, chemochine, molecole di adesione, metalloproteinasi. Fra le varie manifestazioni la presenza di OP iuxta-articolare è un aspetto ormai ben noto, tanto da esser stato incluso già nel 1987 fra i criteri classificativi dell'American Rheumatism Association. Più recentemente è stata diffusamente documentata anche la presenza di OP sistemica (17, 23, 24) la cui prima segnalazione peraltro risale anch'essa a quasi 50 anni fa (16). Studi osservazionali, alcuni dei quali condotti in pazienti tutti di sesso maschile (25), hanno messo in evidenza una ridotta BMD in casistiche numericamente rilevanti di pazienti con AR (23, 24). Haugeberg et al (23) hanno riscontrato una frequenza di OP (T-score ≤ -2.5 DS) a livello femorale e vertebrale, rispettivamente nel 14.7% e 16.8% di 394 pazienti di sesso femminile arruolate nel registro dei pazienti con AR di Oslo, frequenza circa 2 volte supe-

riore rispetto a quella della popolazione di controllo. Lo stesso autore ha riscontrato un analogo risultato anche in 94 pazienti di sesso maschile, provenienti dallo stesso registro (25). Da un ampio studio osservazionale, condotto nell'ambito della Società Italiana di Reumatologia (SIR) (24) su 925 donne con AR è emersa una prevalenza di OP del 28.8% a livello vertebrale e del 36.2% a livello femorale. L'AR è apparsa associata anche ad aumentato rischio di fratture (25-29), se pur con prevalenze diverse. Sinigaglia et al (24) hanno evidenziato una prevalenza del 15.2% per tutte le fratture da fragilità, Ørstavik et al (29) una prevalenza di fratture vertebrali aumentata da 2 a 3 volte rispetto alla popolazione di controllo. Se la patogenesi dell'OP iuxta-articolare è principalmente riconducibile alla produzione locale di citochine ed altri mediatori flogistici da parte del panno sinoviale infiammato (1, 3, 7), numerosi sono i fattori coinvolti nella patogenesi dell'OP sistemica (17) tanto che l'AR è considerata fra le malattie più frequentemente associate a rapida perdita di massa ossea (30). Alcuni di questi fattori, non specificamente legati alla malattia di per sé, si identificano (Fig 1) nella maggior frequenza di questa nel sesso

Figura 1. Fattori di rischio per osteoporosi nell'AR



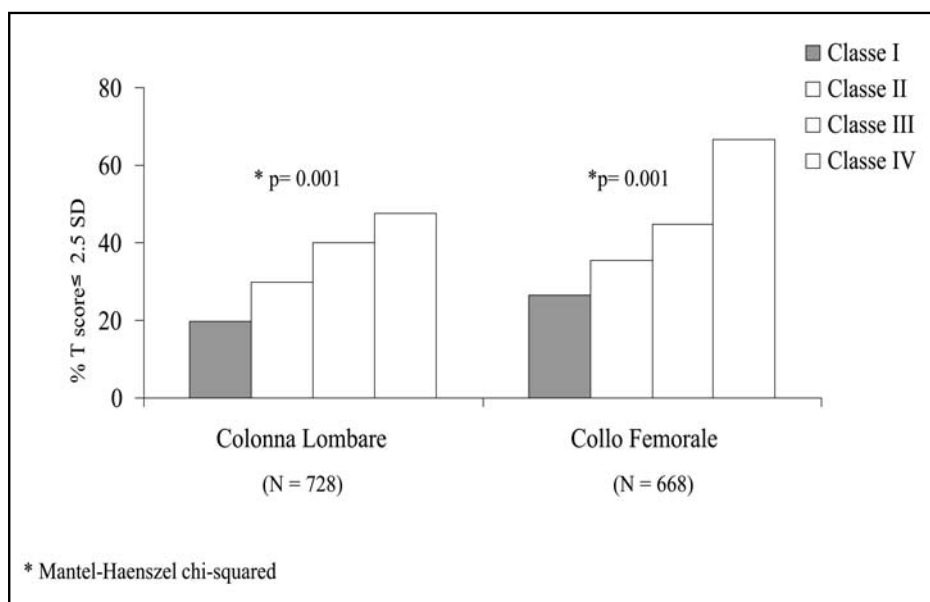
femminile e nell'età medio-avanzata, nel raggiungimento di un picco non ottimale di massa ossea per l'influenza negativa di stile di vita, abitudini alimentari e voluttuarie non corretti. Aspetti più strettamente dipendenti dalla malattia riguardano invece la ridotta attività fisica che in alcuni casi può arrivare all'invalidità, il grado di compromissione funzionale (23, 24, 31), la presenza di una ipovitaminosi D conseguente ad una limitata esposizione al sole, spesso associata a periodi di ricovero in ospedale, l'attività di malattia (31-33) ed infine il frequente impiego di GC, se pur a dosi medio-basse (5-10 mg/die di prednisone equivalente) (24). L'attività di malattia pone in primo piano il ruolo osteopenizzante di numerosi mediatori della flogosi e di citochine (in particolare IL-1, IL-2, IL-6, IL-17, TNF α , RANKL) (3, 4, 11, 34), liberati localmente dal panno sinoviale, ma che entrano in gioco anche a

livello sistemico attraverso complesse interazioni. Una associazione negativa fra BMD e indici clinici e biochimici di attività (PCR, VES, indice articolare di Ritchie) è infatti emersa in studi condotti su pazienti con AR (31, 33), valutati anche per periodi fino a 24 mesi (32). L'evidenza, in ambito di biologia del rimodellamento osseo, che l'osteoclasta ha un ruolo centrale nei meccanismi che regolano il riassorbimento sia a livello locale che sistemico (2, 33, 35), ha fornito il razionale patogenetico di questi due aspetti accomunati sul piano clinico (23-25). Fra le varie citochine coinvolte in tale fenomeno il sistema RANKL/OPG è quello che più pesantemente regola la biologia dell'osteoclasto (1, 2, 4-7). RANKL è una citochina appartenente alla famiglia del TNF-ligand, espressa sia in una forma di membrana sulla superficie di cellule stromali/osteoblastiche, sia in forma solubile. RANKL, legandosi al suo recettore RANK espresso su cellule della linea osteoclastica, stimola la differenziazione e attivazione degli osteoclasti e ne inibisce l'apoptosi. Inoltre è stata identificata anche l'osteoprotegerina (OPG), una glicoproteina appartenente alla famiglia dei recettori per il TNF che è un recettore "trappola" solubile, espresso anch'esso da cellule stromali/osteoblastiche, caratterizzato da elevata affinità per RANKL, a cui si lega, impedendo pertanto il legame RANK/ RANKL. La modulazione farmacologica di tale sistema attraverso ricombinanti dell'OPG o anticorpi anti-RANKL potrebbe pertanto identificarsi in un nuovo approccio terapeutico per tutte quelle condizioni caratterizzate da iperattività degli osteoclasti (8-11). La compromissione funzionale che caratterizza spesso l'AR influenza anch'essa in modo negativo il rimodellamento osseo. Nello studio di Sinigaglia et al (24) il grado di compromissione funzionale secondo la classificazione di Steinbrocker è risultato correlato alla presenza di OP con una prevalenza di questa significativamente più elevata nelle pazienti appartenenti alla classe IV, che è appunto quella dei pazienti con maggior grado di disabilità (Fig 2). Anche quando misurata con un questionario validato quale l'Health Assessment Questionnaire (HAQ), l'elevato livello di disabilità è risultato nello stesso studio (24) come in altri (23, 31) una variabile in grado di predire in modo indipendente non solo la

ridotta BMD ma anche le fratture vertebrali (24).

I GC si associano ad aumentato rischio di OP e fratture anche a bassi dosaggi (14, 15). Una ridotta BMD ed una aumentata prevalenza di fratture sono state infatti documentate anche nell'AR in cui generalmente i dosaggi medi giornalieri utilizzati non superano i 5-7.5 mg di prednisone. Nello studio di Haugeberg et al (23) l'uso di GC è apparso correlato negativamente alla BMD; Sinigaglia et al (24) hanno evidenziato nell'ambito delle 925 pazienti dello studio, di cui il 65% trattato con dosi medie giornaliere di 5 mg di prednisone, una prevalenza di ridotta BMD e di OP significativamente più elevata in quelle trattate con GC. In questo stesso studio (24) come in altri (26, 27, 29) l'uso dei GC appariva associato anche ad un aumentato rischio di fratture. La patogenesi dell'OP indotta da GC (GIO) è multifattoriale, con meccanismi in parte diretti sulle cellule ossee, in parte mediati da complesse interazioni a livello locale e sistemico tra ormoni, fattori di crescita, citochine (13, 36). Nell'ambito di queste ultime il sistema RANKL/OPG è ritenuto il principale responsabile della riduzione massa ossea e del rapido incremento del rischio di fratture, entrambi aspetti che caratterizzano in modo drammatico proprio i primi mesi dell'inizio della terapia con GC (12, 15). Infatti i GC stimolano l'espressione da parte degli osteoblasti di RANKL ed inibiscono la produzione osteoblastica di OPG con il risultato finale di una esaltata attività osteoclastica. In considerazione dell'elevato e rapido impatto negativo che i GC hanno sulla massa ossea e sul rischio di fratture, si rende necessario, soprattutto in una malattia di per sé osteopenizzante come l'AR, intervenire rapidamente con adeguate misure di prevenzione e di trattamento quando si iniziano i GC (30, 37). Tutte le linee guida delle più importanti società scientifiche raccomandano misure generali di prevenzione (la supplementazione con calcio e vitamina D rappresenta fra queste una misura di fondamentale importanza) e, quando necessario, un trattamento precoce con farmaci antirassorbitivi (30, 37). I bisfosfonati (alendronato e risedronato) sono considerati i farmaci di prima scelta; il paratormone, che al momento non ha ancora l'indicazione nella GIO, potrà rappresentare per la sua attività di tipo anabolico (30) una ulteriore futura opzione.

Figura 2. Prevalenza di osteoporosi in 925 donne con AR secondo la classe funzionale di Steinbrocker



SCLERODERMIA

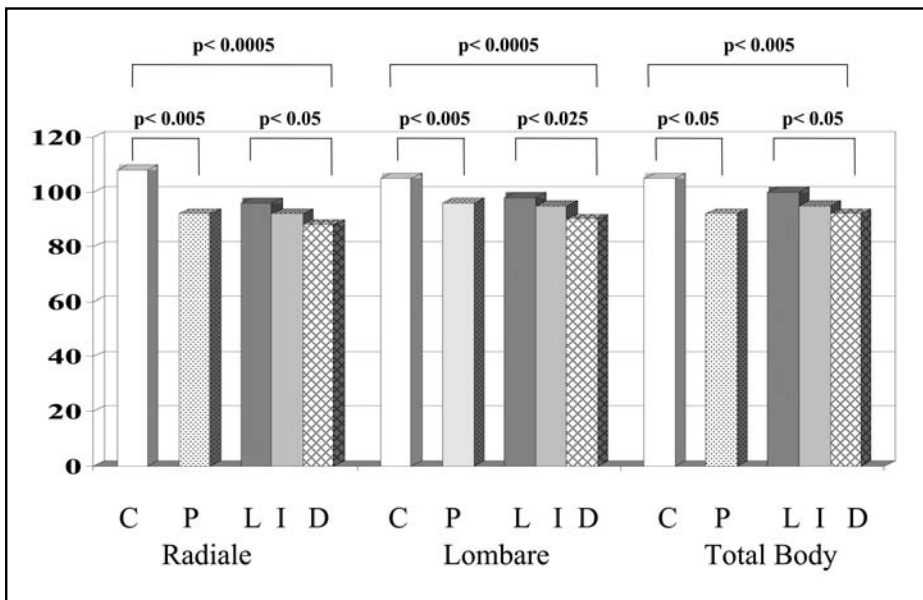
La sclerodermia è una connettivite caratterizzata da iperproduzione di collagene e dalla tendenza alla fibrosi a livello cutaneo e di molti organi interni (38). La malattia presenta un ampio spettro di manifestazioni cliniche conseguenti alla variabilità dell'impegno cutaneo, muscolare, articolare, cardiaco, polmonare, gastro-intestinale e renale. I pazienti presentano quindi molti motivi per i quali la BMD può essere influenzata negativamente: la limitata attività fisica, la ridotta esposizione al sole ed un alterato metabolismo fosfo-calcico secondario all'impegno renale ed intestinale. E' ancora controverso tuttavia se la malattia di per sé abbia un ruolo eziopatogenetico rilevante nell'induzione di una perdita di massa ossea, come invece appare accertato per l'AR. Già negli anni '80 era stata evidenziata la presenza di

un'OP radiologica (39) e di una ridotta BMD (40-43). Successivamente Di Munno et al (44) hanno valutato la BMD a livello radiale, lombare e total body in 43 pazienti di sesso femminile affette da SSc di età compresa tra 35 e 72 anni ed in 50 controlli sani. Le pazienti erano state suddivise in base all'estensione dell'impegno cutaneo in 3 gruppi: forma limitata, intermedia e diffusa. L'indice di massa corporea (BMI) e l'età della menopausa erano risultati significativamente inferiori nel gruppo con SSc diffusa, in confronto sia agli altri gruppi che al gruppo di controllo. La BMD (Fig. 3) in tutti i

assiale, con tendenza alla ossificazione, e quindi alla anchilosia (45). Con tutto ciò, i pazienti affetti da SA possono sviluppare OP e sono soggetti a fratture più frequentemente della popolazione generale. Tuttavia il grado di OP può essere difficile da quantificare tramite le procedure densitometriche, tenuto conto della presenza di sindesmofiti: nei pazienti con più lunga durata di malattia, infatti, la BMD lombare risulta nei vari studi normale o addirittura aumentata rispetto alla popolazione di controllo. L'OP è stata a lungo considerata una complicanza tardiva della malattia,

ma, al contrario, un cospicuo numero di studi ha rivelato un'alta prevalenza di OP e di fratture anche nelle fasi precoci (46-48). Nel loro insieme gli studi indicano che nella SA si ha una significativa riduzione della BMD sia a livello femorale che lombare, in quest'ultima sede anche nelle fasi precoci della malattia. Toussiro et al (48) hanno recentemente pubblicato uno studio compiuto su 71 pazienti con SA e 71 controlli paragonabili per età e sesso, misurando la BMD a livello lombare, femorale e total body con metodica DXA ed a livello del calcagno con la ultrasonografia quantitativa (QUS). I pazienti avevano una BMD lombare, femorale e total body significativamente inferiore ai controlli, confermando quindi la natura generalizzata della perdita di massa ossea, e la percentuale dei pazienti con osteopenia od OP era del 46.5% e a livello lombare e del 26.8% a livello femorale, rispetto a valori del 23.9% e del 10.0%, nel gruppo di controllo. Al contrario, le misurazioni tramite QUS non erano significativamente differenti tra pazienti e controlli, suggerendo che tale metodica non è in grado di fornire informazioni aggiuntive rispetto alla DXA nei pazienti con SA (48). La patogenesi di questa perdita generalizzata di massa ossea non è stata ancora chiarita, non potendosi ascrivere ad una semplice riduzione di mobilità, data la sua precocità di esordio (49). I GC sono raramente usati in questa condizione. E' ragionevole supporre che l'elevata frequenza di OP nella SA sia legata in qualche modo all'attività di malattia, ed è probabile che giochino un ruolo importante sia le citochine infiammatorie liberate localmente nelle sedi di entesi (47) sia un'alterazione del sistema RANKL/OPG. Tuttavia, lo studio del ruolo del turnover osseo nella SA ha prodotto risultati contrastanti; così come risultati non univoci sono stati ottenuti circa i livelli di OPG, e ciò è in gran parte imputabile alla eterogeneità e alla scarsa numerosità delle casistiche. Recentemente Franck et al (50) hanno valutato il metabolismo osseo, i livelli degli ormoni sessuali e della OPG in una casistica di 264 pazienti con SA e 240 controlli sani. Nei pazienti i livelli di OPG sono risultati significativamente inferiori rispetto a quanto osservato nei controlli, e non positivamente correlati, come succede nei soggetti normali, con l'età (51); i pazienti con SA peraltro mostravano, come atteso, una BMD femorale significativamente ridotta e tale BMD era positivamente correlata con il testosterone libero, negli uomini, e con l'estradiolo libero, nelle donne; ed infine, i pazienti con SA ed OP mostravano più alti livelli dei markers di riassorbimento osseo piridinolina e deossipiridinolina e degli

Figura 3. BMD (% del valore atteso per età) nei controlli (C, n=50) e in pazienti sclerodermiche (P, n=43), suddivise in sottogruppi di impegno cutaneo Limitato (L, n=25), Intermedio (I, n=9) e Diffuso (D, n=9)



distretti esaminati risultava significativamente inferiore nelle pazienti, considerate nel loro insieme, e nell'ambito dei tre sottogruppi, nelle pazienti con impegno cutaneo più esteso (forma diffusa). Riguardo l'età di menopausa analogo rilievo era stato in precedenza fatto da La Montagna et al (41). E' verosimile ritenere che la precoce cessazione della funzione ovarica abbia un ruolo importante nel determinare una riduzione della massa ossea. Tuttavia in un più recente studio (43) la BMD lombare e femorale è risultata significativamente inferiore rispetto ai controlli anche in un campione di 25 donne in età fertile mai trattate con GC. La riduzione del peso corporeo e del BMI, che sono ben documentati indici di rischio per OP nella popolazione generale, sono un altro fattore importante nella SSc, ed in effetti il BMI è risultato significativamente predittivo della BMD in un'analisi multivariata eseguita in donne sclerodermiche pre- e postmenopausali (43). Nel complesso, tuttavia, la scarsità ed eterogeneità delle casistiche, la presenza di molteplici fattori confondenti (come la terapia con GC o la riduzione del peso corporeo, ad esempio), la mancanza di dati su alterazioni dei markers del rimodellamento scheletrico, sono tutti elementi che non permettono di concludere che esista un rapporto causale tra la malattia in sé e la riduzione della massa ossea (44).

SPONDILITE ANCHILOSANTE

La spondilite anchilosante è caratterizzata dalla presenza di un processo flogistico localizzato nelle entesi a livello dello scheletro

indici di attività di malattia. I dati riguardanti la OPG nella SA sono concordi con quelli rilevati nell'AR, nella quale i bassi livelli di OPG sono da considerare inappropriatamente bassi per controbilanciare l'aumentato riassorbimento osseo tipico di questa malattia (52).

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Il lupus eritematoso sistemico rappresenta il prototipo delle malattie autoimmuni con coinvolgimento multiviscerale (53). Questa malattia ha una netta prevalenza nel sesso femminile e spesso il suo esordio è durante l'età fertile. L'introduzione dei GC e di altri immunodepressori ha determinato un drastico miglioramento della sopravvivenza dei malati di LES. Parallelamente sono emersi altri aspetti di morbilità legati alla malattia ed al suo trattamento, ed uno di questi è rappresentato proprio dall'OP. Inizialmente ritenuta esclusivamente effetto della terapia con GC, si dibatte oggi se non vi siano altri fattori, alcuni dei quali strettamente connessi alla malattia in sé, responsabili della perdita di massa ossea. Con una sola eccezione (54), gli studi hanno rilevato che la BMD lombare e femorale nei pazienti con LES è significativamente inferiore a quella dei controlli sani (55, 56). In generale, è particolarmente colpito l'osso trabecolare, quindi la colonna vertebrale. La prevalenza di OP varia tra il 13 e il 24% per quanto riguarda la colonna vertebrale e tra il 7 e il 12% per quanto riguarda il femore (55-63). Uno studio retrospettivo compiuto su 702 donne con LES ha mostrato che le pazienti avevano rispetto alla popolazione sana di controllo un rischio relativo di frattura pari a 4.7 (IC 95% 3.8-5.8) (64). Una più recente indagine su 242 pazienti ha mostrato una prevalenza di fratture da fragilità del 9.1% (63). La perdita di massa ossea e l'OP nel LES riconoscono molti possibili meccanismi (65). Alcuni di questi hanno un rapporto diretto con la malattia in questione, come l'artrite cronica, la miopatia e la ridotta attività fisica che ne consegue; altri ne sono indipendenti, e tra questi molta importanza hanno i farmaci, oltre ai GC, con poten-

ziale effetto negativo sull'osso, quali gli immunosoppressori e la terapia anticoagulante cronica. Se i potenziali fattori eziopatogenetici sono molti, non vi sono dubbi che i GC rappresentano il singolo più importante fattore di rischio per OP nei pazienti con LES (57-59, 63, 64). Quanto agli altri fattori causali, un ruolo di primo piano potrebbe essere svolto dalla cronica produzione di citochine ad attività di potenziamento dell'osteoclastogenesi, quali IL-1, IL-6 e TNF α , ma mancano ancora dati conclusivi sulla loro importanza (66-73). Un'alterazione dell'assetto degli ormoni sessuali è stata proposta come ulteriore possibile causa di riduzione di massa ossea. Infatti, sono riportati in letteratura bassi livelli plasmatici di androgeni nelle pazienti con LES attivo o inattivo (74, 75) ed una positiva correlazione tra il deidroepiandrosterone sierico e BMD (76). Inoltre bassi livelli di testosterone e elevati livelli di FSH sono stati rilevati in un'elevata percentuale di donne affette da LES con osteopenia e OP (77). Da ricordare che anche alcuni farmaci normalmente impiegati nel LES, quale la ciclofosfamide, possono indirettamente causare una perdita di massa ossea inducendo una precoce cessazione della funzione ovarica.

E' noto che il LES è una malattia le cui riaccensioni possono essere scatenate dalla esposizione al sole. La mancata produzione cutanea di vitamina D rappresenta pertanto un ulteriore fattore di rischio per il metabolismo scheletrico. I dati in letteratura sono tuttavia scarsi (78-80). Gli anticoagulanti orali sono essenziali nella terapia a lungo termine dei pazienti con sindrome da anticorpi antifosfolipidi, ma la loro possibile associazione con OP e fratture rappresenta un rischio riconosciuto, anche se non concordemente (81, 82). Meno controversi i dati riguardanti l'impiego cronico dell'eparina (65, 83-85). La patogenesi dell'OP da eparina include un diretto effetto sulle cellule ossee, un effetto negativo sul metabolismo della vit D e una diminuzione dei livelli di calcio ionizzato come conseguenza dell'effetto chelante del farmaco stesso, con conseguente iperparatiroidismo. L'eparina a basso peso molecolare sembra esser tuttavia caratterizzata da un minore impatto sullo scheletro (65, 85, 86).

BIBLIOGRAFIA

1. Gravallese EM, Goldring SR. Cellular mechanisms and the role of cytokines in bone erosions in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2143-51
2. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423:337-42
3. Goldring SR. Pathogenesis of bone erosions in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14:406-10
4. Lacey DL, Timms EM, Tan HL, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93:165-76
5. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, et al. The role of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000; 15:2-12
6. Kong YY, Feige U, Sarosi I, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999; 402:304-9
7. Gravallese EM, Manning C, Tsay A, et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum* 2000; 43:250-8
8. Zwerina J, Hayer S, Tohidast-Akrad M, et al. Single and combined inhibition of tumor necrosis factor, interleukin-1 and RANKL pathways in tumor necrosis factor-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:277-90
9. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular disease. *JAMA* 2004; 292:490-5
10. Miossec P. An update on cytokine network in rheumatoid arthritis. *Curr opin Rheumatol* 2004; 16:218-22
11. Choy EH, Panayi GS. Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2001; 344:907-16
12. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, et al. Stimulation of Osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999; 140:4382-9
13. Cooper MS. Sensitivity of bone to glucocorticoids. *Clin Sci* 2004; 107:111-23
14. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13:777-87
15. van Staa P, Leufkens HG, Abenhaim L, et al. Use of oral corticosteroid and risk of fracture. *J Bone Miner Res* 2000; 15:993-1000
16. Saville PD. Osteoporosis of rheumatoid arthritis: influence of age, sex and corticosteroids. *Arthritis Reum* 1967; 10:423-30
17. Kroot EJA, Laan RF. Bone mass in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18:S12-S15
18. Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update. *Arthritis Care Res* 1995; 8:137-45
19. Toussiroot E, Wendling D. Bone mass in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18:S16-S20
20. Loucks J, Pope JE. Osteoporosis and scleroderma. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34:687-2
21. Harris ED: Clinical features of rheumatoid arthritis; in Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (ed): *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 6th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, USA, 2001, vol 2: 967-1000
22. Firestein GS: Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis; in Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (ed): *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 6th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, USA, 2001, vol 2: 921-966
23. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Bone mineral density and frequency of osteoporosis in female patients with rheumatoid arthritis: results from 394 patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis register. *Arthritis Rheum* 2000; 43:522-30
24. Sinigaglia L, Nervetti A, Mela Q, et al. A multicenter cross sectional study on bone mineral density in rheumatoid arthritis. Italian Study Group on Bone Mass in Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27:2582-9
25. Haugeberg G, Uhlig T, Falch JA, et al. Reduced bone mineral density in male rheumatoid arthritis patients: frequencies and associations with demographic and disease variables in ninety-four patients in the Oslo County Rheumatoid Arthritis Register. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2776-84
26. Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:49-52
27. Peel NF, Moore DJ, Barrington NA, et al. Risk of vertebral fracture and relationship to bone mineral density in steroid treated rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:801-6
28. Ørstavik RE, Haugeberg G, Uhlig T, et al. Self reported non-vertebral fractures in rheumatoid arthritis and population based controls: incidence and relationship with bone mineral density and clinical variables. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:177-82
29. Ørstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P, et al. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis. A comparison with population-based controls. *Arch Intern Med* 2004; 164:420-5
30. Sambrook PN. How to prevent steroid induced osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:176-8
31. Gough AK, Lilley J, Eyre S, et al. Generalized bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 334:23-7
32. Mazzantini M, Di Munno O, Incerti-Vecchi L, et al. Vertebral bone mineral density changes in female rheumatoid arthritis patients treated with low-dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18:327-31
33. Lodder MC, de Jong Z, Kostense PJ, et al. Bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: relation between disease severity and low bone mineral density. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:1576-80
34. O'Gradaigh D, Ireland D, Bord S, et al. Joint erosion in rheumatoid arthritis: interactions between tumor necrosis factor a,

- interleukin 1, and receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL) regulate osteoclasts. *Ann Rheum Dis* 2004; 63:354-9
35. Forsblad d'Elia H, Larsen A, Waltbrand E, et al. Radiographic joint destruction in postmenopausal rheumatoid arthritis is strongly associated with generalised osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62:617-23
 36. Lane NE. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 27:235-53
 37. Cohen D, Adachi JD. The treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Steroid Bio Mol Biolog* 2004; 88:337-49
 38. Seibold JR: Scleroderma; in Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (ed): *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 6th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, USA, 2001, vol 2: 1211-1240
 39. Blocka KL, Bassett LW, Furst DE, et al. The arthropathy of advanced progressive systemic sclerosis. A radiographic survey. *Arthritis Rheum* 1981; 24:874-84
 40. Serup J, Hagedrup H, Tvedegaard E. Bone mineral content in systemic sclerosis measured by photonabsorptiometry. *Acta Dermatovener* 1983; 63:235-7
 41. La Montagna G, Vatti M, Valentini G, et al. Osteopenia in systemic sclerosis. Evidence of a participating role of earlier menopause. *Clin Rheumatol* 1991; 10:18-22
 42. Di Munno O, Mazzantini M, Massei P, et al. Reduced bone mass and normal calcium metabolism in systemic sclerosis with and without calcinosis. *Clin Rheumatol* 1995; 14:407-12
 43. Frediani B, Baldi F, Falsetti P, et al. Clinical determinants of bone mass and bone ultrasonometry in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22:313-8
 44. Loucks J, Pope JE. Osteoporosis and sclerodermia. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34:687-2
 45. van der Linden S, van der Heijde D: Ankylosing spondylitis; in Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (ed): *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 6th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, USA, 2001, vol 2: 1039-1054
 46. Mullaji AB, Upadhyay SS. Bone mineral density in ankylosing spondylitis: DEXA comparison of control subjects with mild and advanced disease. *J Bone J Surg* 1994; 76:600-5
 47. Gratacos J, Collado A, Pous F, et al. Significant loss of bone in patients with early, active ankylosing spondylitis: a followup study. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2319-24
 48. Toussiroit E, Michel F, Wendling D. Bone density, ultrasound measurements and body composition in early ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40:882-8
 49. Will R, Palmer R, Bhalla AK, et al. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? *Lancet* 1989; ii:1483-5
 50. Franck H, Meurer T, Hofbauer LC. Evaluation of bone mineral density, hormones, biochemical markers of bone metabolism, and osteoprotegerin serum levels in patients with ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 2004; 31:2236-41
 51. Khosla S, Arrighi HM, Melton LJ, et al. Correlates of osteoprotegerin levels in women and men. *Osteoporos Int* 2002; 13:394-9
 52. Kotage S, Udagawa N, Hakoda M, et al. Activated human T cells directly induce osteoclastogenesis from human monocytes: possibile role of T cells in bone destruction in rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1003-12
 53. Edworthy SM: Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus; in Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (ed): *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 6th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, USA, 2001, vol 2: 1105-1124
 54. Dhillon VB, Davies MC, Hall ML, et al. Assessment of the effect of oral corticosteroids on bone mineral density in systemic lupus erythematosus: a preliminary study with dual energy x-ray absorptiometry. *Ann Rheum Dis* 1990; 49:624-6
 55. Kalla AA, Fataar AB, Jessop SJ, et al. Loss of trabecular bone mineral density in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993; 12:1726-34
 56. Formiga F, Moga I, Nolla JM, et al. Loss of bone mineral density in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1995; 54:274-6
 57. Petri M. Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort. *Arthritis Care Res* 1995; 8:137-45
 58. Kipen Y, Buchbinder R, Strauss RJG, et al. Prevalence of reduced bone mineral density in systemic lupus erythematosus and the role of glucocorticoids. *J Rheumatol* 1997; 24:1922-9
 59. Sinigaglia L, Varenna M, Binelli L, et al. Determinants of bone mass in systemic lupus erythematosus: a cross sectional study on premenopausal women. *J Rheumatol* 1999; 26:1280-4
 60. Gilboe IM, Kvien TK, Haugeberg G, et al. Bone mineral density in systemic lupus erythematosus: camparison with rheumatoid arthritis and healthy controls. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:110-5
 61. Bhattoa HP, Bettembuk P, Balog A, et al. Bone mineral density in women with systemic lupus erythematosus. *Clin rheumatol* 2002; 21:135-41
 62. Pineau CA, Urowitz MB, Fortin PJ, et al. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus: factors associated with referral for bone mineral density studies, prevalence of osteoporosis and factors associated with reduced bone density. *Lupus* 2004; 13:436-41
 63. Yee CS, Crabtree N, Skan J, et al. Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:111-3
 64. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Huang CF, et al. Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42:882-90
 65. Di Munno O, Mazzantini M, Delle Sedie A, et al. Risk factors for osteoporosis in female patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2004; 13:724-30
 66. Tanaka Y, Watanabe K, Suzuki N, et al. Spontaneous production of bone- resorbing lymphokines by B-cells in patients with

- systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol* 1989; 9:415-20
67. Theophilopoulos AN, Lawson BR. Tumor necrosis factor and other cytokines in murine lupus. *Ann Rheum Dis* 1999; 58:S149-55
 68. Linker-Israeli M, Bakke AC, Kitridou RC, et al. Defective production of interleukin 1 and interleukin 2 in patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1983; 130:2651-6
 69. Linker-Israeli M. Cytokine abnormalities in human lupus. *Clin Immunol Immunopathol* 1992; 63:10-7
 70. Hirohata S, Miyamoto T. Elevated levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid from patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. *Arthritis Rheum* 1990; 33:644-9
 71. Horii Y, Maragichi A, Iwano M, et al. Involvement of IL-6 in mesangial proliferative glomerulonephritis. *J Immunol* 1989; 143:3949-55
 72. Nagafuchi H, Suzuki N, Mizushima Y, et al. Constitutive expression of IL-6 receptors and their role in the excessive B cell function in patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 1993; 151:6525-34
 73. Liou LB. Serum and in vitro production of IL-1 receptor antagonist correlate with C-reactive protein levels in newly diagnosed, untreated lupus patients. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19:515-23
 74. Segal LG, Lane NE. Osteoporosis and systemic lupus erythematosus: Etiology and treatment strategies. *Ann Med Interne* 1996; 147:281-9
 75. Labita RG, Bradlow HL, Ginzler E, et al. Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987; 30:241-8
 76. Formiga F, Moga I, Nolla JM, et al. The association of dehydroepiandrosterone sulphate levels with bone mineral density in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15:387-92
 77. Redlich K, Ziegler S, Kiener H, et al. Bone mineral density and biochemical parameters of bone metabolism in female patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2000; 59:308-10
 78. O'Regan S, Chesney RW, Hamstra A, et al. Reduced serum 1,25-(OH)₂ vitamin D₃ levels in prednisone-treated adolescents with systemic lupus erythematosus. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68:109-11
 79. Muller K, Kriegbaum NJ, Baslund B, et al. Vitamin D₃ metabolism in patients with rheumatic diseases: low serum levels of 25-hydroxyvitamin D₃ in patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 1995; 14:397-400
 80. Huisman AM, White KP, Algra A, et al. Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. *J Rheumatol* 2001; 28:2535-9
 81. Caraballo PJ, Heit JA, Atkinson EJ, et al. Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. *Arch Intern Med* 1999; 159:1750-6
 82. Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, et al. Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. *Ann Intern Med* 1998; 129:829-32
 83. Griffith GC, Nichols G, Ashley JD, et al. Heparin osteoporosis. *JAMA* 1965; 193:85-8
 84. Sackler JP, Liu L. Heparin-induced osteoporosis. *Br J Radiol* 1973; 46:548-50
 85. Piercy-Nelson C. Heparin-induced osteoporosis in pregnancy. *Lupus* 1997; 6:500-4
 86. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA, Hughes GRV. Heparin and osteoporosis during pregnancy: 2002 update. *Lupus* 2003; 11:680-2