

# OSTEOPOROSI ED IPERCORTICOSURRENALISMO

Marco Boscaro, Paola Romagni, Paola Fiscaletti, Andrea Camilletti,  
Cristiano Maria Francucci

Clinica di Endocrinologia, Università degli Studi di Ancona

*Indirizzo per corrispondenza:* Prof. Marco Boscaro

Clinica di Endocrinologia, Ospedale Generale Regionale di Torrette

Via Conca, 71 - 60020, Ancona

tel: +39 071 5964740; fax: +39 071 887300; e-mail: cm.francucci@ao-umberto1.marche.it

## ABSTRACT

Cushing's syndrome (CS) is a disease with many signs and symptoms. Osteoporosis is one of the most common complication of CS. Increased plasma cortisol levels influence bone and calcium metabolism at many levels, although the exact mechanisms are not fully understood. The prevalence of osteoporosis in adult patients with CS is approximately 50%. Endogenous hypercortisolism is also associated with an increased fracture risk, particularly at the vertebral site. Then, it is reasonable to measure Bone Mineral Density (BMD) at the lumbar spine level in all patients with CS and to consider antiresorptive therapy in those with osteoporosis.

There is some evidence to suggest that deficits in bone mass may be partially reversed after remission of hypercortisolism, even though antiresorptive therapy may induce a more rapid improvement in BMD than cortisol normalization alone.

In conclusion, the long-term skeletal effects of endogenous hypercortisolism represent an important clinical issue. Early diagnosis of Cushing's syndrome can limit its negative effects at bone level.

**Key words:** *Cushing's syndrome, osteoporosis, bone mineral density*

## RIASSUNTO

Ipercorticoidismo è una patologia associata a diversi segni e sintomi, tra cui la presenza di una ridotta massa ossea. Aumentati livelli plasmatici di cortisolo determinano, infatti, una serie di alterazioni a livello osseo, che riguardano sia la linea osteoclastica che osteoblastica sia, più in generale, la regolazione endocrino-metabolica del metabolismo osteo-calcico stesso. Nei soggetti con Sindrome di Cushing (SC), l'osteoporosi è presente nel 50% dei casi. A tale condizione si associa un aumentato rischio di frattura, soprattutto a livello della colonna vertebrale, particolarmente ricca in osso trabecolare. E', quindi, opportuno eseguire una valutazione della Bone Mineral Density (BMD) in tutti i pazienti con SC e considerare la terapia antirassorbitiva in quelli con osteoporosi. Alcuni dati suggeriscono che la normalizzazione nei livelli di glucocorticoidi può essere associata ad un parziale recupero della massa ossea, anche se si è visto che terapie antirassorbitive potrebbero indurre un miglioramento nella BMD, più rapido di quello che si avrebbe con il solo controllo della patologia di base.

In conclusione, gli effetti a lungo termine dell'ipercorticoidismo sul tessuto osseo rappresentano un importante problema clinico, la cui precoce individuazione ne limita gli effetti negativi sulla massa ossea.

**Parole chiave:** *Sindrome di Cushing, osteoporosi, densità minerale ossea*

## INTRODUZIONE

La prima descrizione del quadro clinico caratterizzato da ipercorticoidismo risale a circa 70 anni fa ed è merito del Professor Harvey Cushing (figura 1). L'eziopatogenesi della SC è riconducibile ad un'ipersecrezione endogena di cortisolo, che può essere ACTH dipendente (80-85%) o ACTH indipendente (15-20%) (tabella I). La causa più frequente di SC ACTH dipendente, è la presenza di un adenoma ipofisario corticotropo (malattia di Cushing), mentre tumori ectopici secernenti ACTH (sindrome da ACTH ectopico) o tumori secernenti CRH (sindrome da CRH ectopico) sembrano essere meno comuni. La SC ACTH indipendente è, invece, caratterizzata dalla presenza di tumori corticosur-

renali benigni o maligni monolaterali o da iperplasie o displasie corticosurrenaliche bilaterali (1-5). Un'ulteriore causa di SC, la cui caratteristica esulano, però, dagli scopi di questo capitolo, è riconducibile ad un'esposizione cronica a corticosteroidi assunti per via esogena.

Le manifestazioni cliniche della SC sono numerose e correlate agli effetti del cortisolo a livello dei vari distretti dell'organismo (tabella e figura 2). Soggetti affetti da SC mostrano generalmente obesità centripeta con accumuli di grasso a livello sopraclavicolare, gibbo di bufala, striae rubre, epidermide atrofica, astenia muscolare, fragilità vasale, affaticamento cronico, ipertensione arteriosa, intolleranza glucidica, acne, irsutismo ed irregolarità mestruali. A tali caratteristiche si possono associare anche alterazioni della sfera

**Figura 1. Professor Harvey Cushing. Fu il primo a descrivere le caratteristiche cliniche dell'ipercortisolismo endogeno, nel 1932.**



neuropsichiatrica, quali ad esempio, depressione, irritabilità, disturbi del sonno e deficit cognitivi. L'atrofia muscolare e la presenza di strie rubre sono segni particolarmente suggestivi di SC negli adulti, mentre nei bambini può essere presente un ritardo nella velocità di crescita. Molto spesso il quadro clinico è più sfumato, ma uno screening diagnostico per SC dovrebbe sempre essere eseguito in presenza di recente comparsa di incremento ponderale, ipertensione arteriosa ed intolleranza glicidica (2-4). L'esposizione cronica ad elevati livelli di cortisolo determina importanti alterazioni anche a livello osseo; i gluco-

corticoidi (GC), infatti, sono in grado di influenzarne il metabolismo sia in maniera diretta, attraverso un'interazione con le sue principali linee cellulari (linea osteoclastica ed osteoblastica), sia in maniera indiretta, attraverso la modulazione di elementi del sistema endocrino-metabolico, fattori di crescita ed interleuchine locali. L'osteoporosi sembra essere presente nel 50 % dei soggetti affetti da SC (6). Alla presenza di una ridotta massa ossea si associa un aumento del rischio di frattura, soprattutto a livello vertebrale ricco in tessuto osseo trabecolare, particolarmente colpito dallo stato di ipercortisolismo. E', quindi, di fondamentale impor-

**Figura 2. Primo caso di ipercortisolismo, diagnosticato dal Prof. Harvey Cushing (Minnie, 1932)**



tanza eseguire una valutazione della BMD, in particolare a livello lombare, in tutti i soggetti con SC, onde procedere ad un opportuno approccio terapeutico.

## PATOGENESI DELL'OSTEOPOROSI DA IPERCORTICISUR-RENALISMO

### *Effetti sul riassorbimento osseo*

Nonostante alcuni dei meccanismi sottesi agli effetti ossei dei GC non siano stati ancora ben chiariti, è stata accreditata l'ipotesi che l'ipercortisolismo determini un'attivazione del riassorbimento osseo nei primi 6-12 mesi dall'esposizione, per poi inibire l'attività osteoformativa. Fino a qualche tempo fa, si riteneva che l'aumento del riassorbimento osseo osservato nella SC fosse correlato all'iperparatiroidismo associato a tale condizione. L'aumento del PTH è, infatti, determinato, non solo in maniera indiretta dalla riduzione dell'assorbimento intestinale e dall'aumento dell'escrezione renale di calcio, indotti dall'ipercortisolismo, ma anche da un'azione diretta di stimolo dei glucocorticoidi sulle paratiroidi. Di recente è stato, però, dimostrato che i GC inducono l'osteoclastogenesi attraverso meccanismi non del tutto chiariti. Sembra, infatti, che il betametasona riduca in vitro, a livello di cellule osteoblastiche umane, l'espressione di Osteoprotegerina (OPG), una proteina appartenente alla super famiglia dei recettori del Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) (7), determinando un aumento del nuclear factor- $\kappa$ B ligand (RANKL), fattore di differenziazione in senso osteoclastico (8). L'alterazione di questo equilibrio indotta dal betametasona in vitro, tramite effetto diretto sulla regolazione dell'RNA messaggero che codifica per la sintesi dell'OPG e del RANKL, è ampiamente in accordo con l'ipotesi in base a cui i GC sarebbero in grado di promuovere il processo di osteoclastogenesi a partire da segnali di derivazione osteoblastica, determinando in tal modo un aumento del riassorbimento osseo (7-9). Questo meccanismo patogenetico risulta essere di ampio interesse, anche alla luce delle segnalazioni di efficacia dei bisfosfonati, farmaci che inibiscono il riassorbimento osteoclastico, sia nel trattamento che nella prevenzione dell'osteoporosi indotta da GC.

### *Effetti sulla neoformazione ossea*

I GC sono in grado di sopprimere il reclutamento osteoblastico ed inibire l'osteoblasta maturo sia direttamente sia indirettamente, attraverso la regolazione di importanti fattori sistemici e locali di crescita. Entrambi questi meccanismi si traducono, in ultima analisi, in una significativa riduzione della matrice organica ossea non

**Tabella I. Classificazione della sindrome di Cushing**

<b>ACTH - dipendente (80-85%)</b>
Adenoma Ipofisario ( <i>malattia di Cushing</i> )
Neoplasia non ipofisaria ( <i>ACTH ectopico</i> )
Neoplasia secernente CRH ( <i>CRH ectopico</i> )
<b>ACTH - indipendente (15-20%)</b>
Iatrogeno ( <i>glucocorticoidi, megestrolo acetato</i> )
Neoplasia surrenalica monolaterale ( <i>adenoma, carcinoma</i> )
Iperplasia surrenalica nodulare bilaterale ( <i>sindrome di Carney, iperplasia macronodulare</i> )

Tabella II. Principali segni e sintomi nella sindrome di Cushing

Obesità centripeta	96%
Facies "lunare"	82%
Diabete/intolleranza glicidica	80%
Disfunzione gonadica	74%
Acne, irsutismo	72%
Iperensione arteriosa	68%
Astenia muscolare	64%
Atrofia dell'epidermide	62%
Strie rubre	60%
Fragilità vasale	60%
Disordini dell'umore	58%
<b>Osteoporosi</b>	<b>50%</b>
Rachialgie	50%
Poliuria, polidipsia	30%
Calcolosi renale	20%
Edema	18%

mineralizzata.

I GC agiscono, quindi, direttamente a livello osseo, inibendo l'espressione del gene che codifica per il collagene di tipo I ed incrementando la sintesi della collagenasi di tipo 3. I GC sembrano, inoltre, ridurre l'espressione genica dell'inibitore tissutale della metalloproteinasi-1 (TIMP-1) a livello dell'osteoblasta, la cui azione consiste nell'inibizione della degradazione del collagene di tipo I. Una ridotta sintesi di collagene unitamente ad un incremento della sua degradazione comporta, quindi, una significativa diminuzione di matrice organica non mineralizzata. I GC, inoltre, determinano una down-regulation nell'espressione degli oncogeni C-fos e C-jun a livello dell'osteoblasta ed un'inibizione dell'espressione del gene che codifica per la  $\alpha_1$  integrina, riducendo così la capacità di adesione dell'osteoblasta alle proteine della matrice ossea, con conseguente deficit nel processo di mineralizzazione ossea.

Accanto agli effetti diretti sull'espressione genica dell'osteoblasta, sono presenti effetti indiretti dei GC che si svolgono sulla sintesi, sul rilascio e sul legame recettoriale di regolatori dell'omeostasi scheletrica e, in particolare, dei cosiddetti fattori di crescita locali. Tra i più importanti regolatori del metabolismo osseo ricordiamo l'Insulin Growth Factor I (IGF-I) e l'Insulin Growth Factor II (IGF-II), entrambi capaci di svolgere un potente effetto anabolico a livello

lo dell'osteoblastogenesi e della sintesi di collagene. I GC inibiscono la sintesi dell'IGF-I in maniera diretta attraverso meccanismi trascrizionali, mentre riducono la quota libera di IGF-II indirettamente, aumentando la sintesi dell'Insulin Growth Factor Binding Protein di tipo 6 (IGFBP-6). Il risultato finale di queste complesse interazioni tra GC e fattori di crescita si traduce in una significativa riduzione dell'attività anabolica di IGF-I e di IGF-II sugli osteoblasti, con conseguente diminuzione sia nell'osteoblastogenesi che nella formazione della matrice organica ossea (10). Altri fattori di crescita locali sembrano essere regolati dai GC. Tra questi, il Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF $\beta$ ), inibitore naturale dell'osteoclasta, sembra essere ridotto dai GC, con conseguente mancata inibizione dell'osteoclasta ed aumentata suscettibilità dello scheletro al riassorbimento stimolato dall'interleukin 1 (IL-1). I GC, infine, riducono anche i livelli locali di Prostaglandina E2 (PGE2) che, di norma, stimola la sintesi del collagene e delle proteine non collagene dell'osso (11).

Oltre a studi in vitro, che testimoniano un'effettiva inibizione dei GC a vari livelli nel processo di neoformazione ossea, anche evidenze di ordine clinico sembrano confortare tali risultati sperimentali. E' possibile, infatti, evidenziare nei soggetti affetti da SC una significativa riduzione nei livelli circolanti dei markers di osteoformazione, in particolare dell'osteocalcina (12).

#### *Effetti endocrino - metabolici*

Oltre agli effetti diretti a livello delle linee osteoblastiche ed osteoclastiche, i GC influenzano l'assorbimento intestinale e l'escrezione urinaria di calcio ed interferiscono con la produzione di diversi ormoni importanti nella regolazione dell'omeostasi scheletrica.

A livello intestinale, i GC determinano una riduzione dell'assorbimento duodeno-digiunale del calcio (13). Tale fenomeno potrebbe essere correlato ad una ridotta sintesi della proteina vettrice del calcio attraverso la mucosa intestinale, nel contesto di una depressione delle sintesi proteiche e dell'ipercatabolismo indotto dai GC. Un ulteriore meccanismo potrebbe risiedere in una sottoregolazione dei recettori intestinali della vitamina D.

Accanto agli effetti intestinali, i GC agiscono anche sul metabolismo renale del calcio, incrementandone l'eliminazione con le urine. Lo stato di ipercalcemia osservato nei soggetti affetti da SC, potrebbe essere dovuto ad un'azione diretta dei GC a livello del tubulo distale renale o, più verosimilmente, ad un'inibizione di una proteina vettrice transtubulare.

La coesistenza di un ridotto assorbimento intestinale di calcio con un'aumentata escrezione urinaria dello stesso, conduce inevitabilmente ad una precoce negativizzazione del bilancio calcico nei pazienti con SC. Esistono numerose evidenze che dimostrano come questo bilancio calcico negativo comporti un incremento secondario del PTH. Indipendentemente dal meccanismo di compenso, esistono, comunque, dati in vitro che indicano come il cortisolo, non solo sia in grado di stimolare direttamente le paratiroidi a produrre PTH, ma determini anche un aumento della sensibilità dell'osteoblasta al PTH stesso. E' stato, infatti, dimostrato che, sia la riduzione della sintesi di fosfatasi alcalina ossea che la diminuzione della sintesi di collagene indotte dal PTH in vitro, subiscono un decremento ancora maggiore quando alla coltura cellulare si aggiungono GC (14).

In soggetti con SC è noto che, tra le manifestazioni cliniche della malattia, può comparire amenorrea nella donna ed impotenza nell'uomo. I GC esercitano, infatti, un'azione di inibizione verosimilmente a livello ipotalamico nella produzione di gonadotropine

(FSH ed LH), il che si traduce in un declino nei livelli di steroidi sessuali. Tale effetto inibente si esercita anche sulla produzione dell'ormone della crescita (GH), oltre che in maniera diretta sui fattori di crescita insulino-simili. Accanto a questi meccanismi, sembrerebbe che la calcitonina, ormone prodotto dalle cellule C della tiroide, venga anch'essa inibita dai GC. Tale ormone inibisce l'attività e la funzione degli osteoclasti ed una riduzione critica nei suoi livelli circolanti può comportare un aumento del riassorbimento osseo, contribuendo ad una riduzione della BMD.

In conclusione, i GC sono in grado di indurre una negativizzazione del bilancio calcico, riducono le concentrazioni di FSH, LH, steroidi sessuali, GH, fattori di crescita insulino-simili e calcitonina e, infine, determinano un aumento del PTH sia in maniera indiretta che diretta. La risultante di queste complesse interazioni è una riduzione della massa ossea con conseguente fragilità scheletrica e possibile comparsa di fratture atraumatiche.

## IPERCORTICOSURRENALISMO E RISCHIO DI FRATTURA

L'osteoporosi sembra essere presente nel 50% dei soggetti affetti da SC (6). La perdita di massa ossea indotta dall'ipercorticosurrenalismo è potenzialmente reversibile con il controllo della patologia di base (15-16), ma la gravità della perdita ossea è responsabile della comparsa di fratture vertebrali sintomatiche in un terzo dei pazienti (17-18). Le sedi ossee più colpite dall'azione dei GC e, quindi, più suscettibili ad eventi fratturativi atraumatici, risultano essere quelle più ricche in tessuto trabecolare, quali colonna vertebrale e costole. Una caratteristica clinica di frequente riscontro nella SC è la comparsa di fratture vertebrali multiple, spesso secondo una cronologia precisa che prevede, nell'arco di pochi mesi, la comparsa di fratture vertebrali a grappolo. Il quadro clinico, in questi casi, è generalmente contrassegnato da dolore vertebrale importante, riduzione staturale, ipercifosi dorsale con restrizione polmonare, protuberanza addominale ed aggravamento delle condizioni funzionali del paziente.

Come precedentemente illustrato, la SC riconosce diverse cause patogenetiche. Al momento, però, non è ancora chiaro se ci siano delle sostanziali differenze nel rischio di frattura indotto dall'ipercorticosurrenalismo ACTH-dipendente rispetto a quello ACTH-indipendente. In effetti, mentre il fenotipo associato a queste due condizioni risulta essere simile, la secrezione steroidea surrenalica mostra alcune differenze. L'ACTH può, infatti, stimolare la sintesi steroidea sia a livello della zona fasciolata che reticolare della corteccia surrenalica, mentre l'adenoma surrenalico che causa una SC secerne quasi esclusivamente cortisolo, determinando un "ipercortisolismo puro" (19-20). Un recente studio ha rilevato un incremento del rischio di frattura atraumatica di 5 volte nei soggetti affetti da SC nei due anni precedenti la diagnosi, senza differenze tra ipercorticosurrenalismi ACTH-dipendenti ed ACTH-indipendenti (21). Il limite di tale studio potrebbe, però, essere la presenza di un scarso numero di soggetti affetti dalla variante di ipercorticosurrenalismo primitivo, per cui eventuali differenze non sarebbero state evidenziate a causa di un campione numerico inadeguato.

L'alta frequenza di osteoporosi e fratture vertebrali, in pazienti con ipercortisolismo endogeno, è stata rilevata in diversi studi (22-23). Di recente è emerso che la perdita di massa ossea sembrerebbe essere maggiore nella sindrome di Cushing piuttosto che nella malattia di Cushing, particolarmente a livello lombare (24). Una possibile spiegazione per la maggior frequenza di osteopenia in sede lombo-

re nei soggetti con SC, potrebbe essere la presenza di ridotti livelli di DHEA-S, anabolizzante osseo, negli ipercorticosurrenalismi primitivi. Studi prospettici con un maggior numero di soggetti affetti da SC di diversa eziologia sono, però, necessari per chiarire questo aspetto.

## MANAGEMENT DELL'OSTEOPOROSI DA IPERCORTICOSURRENALISMO

In tutti i pazienti con SC, è opportuno eseguire una valutazione della BMD tramite DEXA a livello lombare e considerare la terapia antiassorbitiva nei soggetti con diagnosi di osteoporosi (25). Anche se non ci sono dati longitudinali che ne attestino la validità, l'Ultrasonografia Quantitativa (QUS) potrebbe risultare uno strumento utile nella valutazione della microarchitettura ossea, in soggetti con SC (25). Un ulteriore presidio diagnostico potrebbe essere la Tomografia Computerizzata (TC), a livello vertebrale (25).

Esistono numerosi dati che confermano come i bisfosfonati, quali ad esempio l'alendronato o il risedronato, siano capaci di prevenire l'osteoporosi indotta dai GC in pazienti sottoposti a terapia con prednisone o analoghi, per la cura di condizioni infiammatorie croniche (26-27). È stato, infatti, possibile analizzare in trial clinici randomizzati su vasta scala gli effetti dei GC comunemente impiegati in patologie di frequente riscontro, quali, ad esempio, l'asma o la colite ulcerosa. Nella SC, invece, probabilmente a causa della maggiore rarità di questa condizione, non esistono attualmente studi clinici su vasta scala, che ci forniscano indicazioni precise sul management dell'osteoporosi associata a tale condizione.

I soggetti con SC ed importante osteopenia e/o osteoporosi sono, comunque, ad elevato rischio di frattura ed andrebbero, perciò, trattati con un farmaco antiassorbitivo. Un problema clinico di particolare rilievo è la decisione del momento più opportuno in cui instaurare una terapia con bisfosfonati in quei pazienti con una riduzione della BMD associata a SC, il cui ipercortisolismo endogeno sia stato trattato con successo.

Alcuni dati, infatti, suggeriscono che la normalizzazione dei livelli di GC può essere associata ad un parziale recupero della massa ossea, grazie all'aumento dell'attività degli osteoblasti, dimostrata dall'incremento nei livelli plasmatici di osteocalcina (25). Il recupero di massa ossea può essere spiegato dal fatto che l'osteoporosi indotta dai GC è caratterizzata da un assottigliamento trabecolare, con una sostanziale preservazione dell'architettura trabecolare stessa. Molti studi clinici a riguardo sono, però, limitati dallo scarso numero del campione analizzato (28-29), dalla presenza di un disegno retrospettivo (30) o dalla mancanza di una documentazione sistematica nella definizione dello stato di guarigione dalla malattia (31). Al momento, quindi, non è ancora del tutto chiaro se il miglioramento della BMD, in soggetti con SC, dipenda dal controllo dell'ipercortisolismo endogeno o dall'utilizzo precoce dei bisfosfonati. Alcuni dati, comunque, suggeriscono che l'alendronato potrebbe indurre un miglioramento nella BMD più rapido di quello che si avrebbe con la sola normalizzazione dei livelli di GC (32).

Sebbene non ci siano studi prospettici su vasta scala, è possibile che anche altre strategie terapeutiche, quali un'adeguata assunzione di calcio e vitamina D ed una terapia ormonale sostitutiva in donne o uomini con ipogonadismo, abbiano degli effetti positivi a livello del metabolismo osteo-calcico. Recenti dati suggeriscono, inoltre, un possibile ruolo del PTH come farmaco anabolizzante a livello osseo, in soggetti con SC (33).

Dal momento che il rischio di frattura sembra persistere, a volte,



**Tabella III. Linee guida canadesi per la prevenzione e la terapia dell'osteoporosi indotta dai glucocorticoidi.**

<b>Prevenzione e terapia</b>	
<b>Stile di vita</b>	
<i>Fumo</i>	No
<i>Alcol</i>	No
<i>Esercizio fisico</i>	Sì
<b>Intake di calcio</b>	1000 mg/die (età 19-50) 1500 mg/die (età >50)
<b>Intake di Vitamina D</b>	400 UI/die (età 19 - 50)
<i>(forma inattivata)</i>	800 UI/die (età >50)
<b>Valutazione dei fattori di rischio</b>	BMD, età, fratture
<b>Terapia ormonale sostitutiva</b>	Sì, se deficit di ormoni sessuali in età fertile e perimenopausa Considerare rischi e benefici se età
<b>BMD (T-score) &gt;-1 DS ± fattori di rischio</b>	>50. Bisfosfonato
<b>BMD normale</b>	Follow up annuale della BMD.
*Modificata da <i>J Steroid Biochem Mol Biol.</i> 2004 (34).	

anche dopo la risoluzione della patologia di base, la decisione di sospendere la terapia antiassorbitiva deve essere basata sulla monitorizzazione clinica e della BMD. E' possibile, inoltre, che l'inibizione del rimodellamento osseo esercitato dai farmaci antiassorbitivi possa interferire negativamente con il fisiologico processo di riparazione scheletrica che si osserva dopo il controllo dell'ipercortisolismo endogeno. Nonostante le scarse evidenze che abbiamo al momento a disposizione sull'efficacia di farmaci antiassorbitivi e di altri presidi preventivi e terapeutici nell'osteoporosi associata a SC, un'indicazione al loro utilizzo la possiamo desumere da trial clinici su vasta scala condotti in pazienti con ipercortisolismo esogeno (tabella III) (34).

In conclusione, la precoce individuazione dei pazienti con Sindrome di Cushing ci permette di ridurre drasticamente gli effetti sistemici ed, in particolare, scheletrici dell'ipercortisolismo endogeno. Al momento, sono, comunque, necessari ulteriori studi per chiarire la migliore strategia terapeutica dell'osteoporosi indotta dall'ipercorticosurrenalismo, soprattutto dopo il controllo della patologia di base.

## BIBLIOGRAFIA

1. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. *Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5593-602
2. Orth DN *Cushing's syndrome. N Engl J Med* 1995; 332:791-803

3. Boscaro M, Barzon L, Fallo F, et al. Cushing's syndrome. *Lancet* 2001; 357:783-91
4. Bertagna X, Raux-Demay MC, Giulhaume B, et al. Cushing's disease. In: Melmed S, ed. *The pituitary*. 2nd ed. Malden MA. Blackwell 2002; 592-612
5. Newell-Price J, Trainer P, Besser GM, et al. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19:647-72
6. Ross EJ, Linch. DC. Cushing's syndrome-killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet* 1982;18:646-9
7. Vidal NO, Brandstrom H, Jonsson KB, et al. Osteoprotegerin mRNA is expressed in primary human osteoblast-like cells: down-regulation by glucocorticoids. *J Endocrinol*. 1998;159:191-5
8. 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
9. Hofbauer LC. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000; 15:2
10. Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid actions in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3441
11. Gulko PS, Mulloy AL. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment. *Clin Exp Rheum* 1996; 14:199
12. Osella G, Terzolo M, Reimondo G, et al. Serum markers of bone and collagen turnover in patients with Cushing's syndrome and in subjects with adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3303-7
13. Gennari C. Hormones and their intestinal absorption of calcium and phosphate in man. *Hormone Res* 1984; 20:13
14. Urena P. Regulation of parathyroid hormone/PTH related peptide receptor messenger ribonucleic acid by glucocorticoid and PTH in ROS17/2.8 and OK cells. *Endocrinology* 1994; 134:451
15. Lufkin EG, Wahner HW, Bergstralh EJ. Reversibility of steroid-induced osteoporosis. *Am J Med* 1988; 85:887-8
16. Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, et al. Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2859-65
17. Kaplan FS, Leone VJ, Fallon MD, et al. Multiple pathologic fractures of the appendicular skeleton in a patient with Cushing's disease. *Clin Orthop* 1987; 216:171-5
18. Reid IR, Grey AB. Corticosteroid osteoporosis. *Baillieres Clin Rheumatol* 1993; 7:573-87
19. Bertagna C, Orth DN. Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumors admitted to a single medical center (1951 to 1978). *Am J Med* 1981; 71:855-75
20. Morio H, Terano T, Yamamoto K, et al. Serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate in patients with asymptomatic cortisol producing adrenal adenoma: comparison with adrenal Cushing's syndrome and non-functional adrenal tumor. *Endocr J* 1996; 43:387-96
21. Vestergaard P, Lindholm J, Jorgensen JOL, et al. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2002; 146:51-6
22. Chiodini I, Carnevale V, Torlontano M, et al. Alterations of bone turnover and bone mass at different skeletal sites due to pure glucocorticoid excess: study in eumenorrheic patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1863-7
23. Francucci CM, Pantanetti P, Garrapa GG et al. Bone metabolism and mass in women with Cushing's syndrome and adrenal incidentaloma. *Clin Endocrinol* 2002; 57:587-93
24. Minetto M, Reimondo G, Osella G, et al. Bone loss is more severe in primary adrenal than in pituitary-dependent Cushing's syndrome. *Osteoporos Int* 2004; 15:855-61
25. Kaltsas G, Manetti L, Grossman AB. Osteoporosis in Cushing's syndrome. *Front Horm Res* 2002; 30:60-72
26. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:292-9
27. Wallach S, Cohen S, Reid DM, et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67:277-85
28. Pocock NA, Eisman JA, Dunstan CR, et al. Recovery from steroid-induced osteoporosis. *Ann Intern Med* 1987; 107:319-23
29. Di Somma C, Pivonello R, Loche S, et al. Effect of 2 years of cortisol normalization on the impaired bone mass and turnover in adolescent and adult patients with Cushing's disease: a prospective study. *Clin Endocrinol* 2003; 58:302-8
30. Manning PJ, Evans MC, Reid IR. Normal bone mineral density following cure of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1992; 36:229-34
31. Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM, et al. Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2859-65
32. Di Somma C, Colao A, Pivonello R, et al. Effectiveness of chronic treatment with alendronate in the osteoporosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol* 1998; 48:655-62
33. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, et al. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2000; 15:944-51
34. Cohen D, Adachi JD. The treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004; 88:337-49