

LA TERAPIA DELL'OSTEOPOROSI CON FARMACI ANABOLIZZANTI

Giovanni Carlo Isaia, Federica Formoso, Stefania Di Bella

Dipartimento di Medicina Interna Università di Torino

Indirizzo per corrispondenza: Prof. Giovanni Carlo Isaia

Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Torino

SC Medicina-Malattie Metaboliche dell'osso ASO San Giovanni Battista di Torino

C.so Dogliotti 14, 10126 Torino

tel: +39 011 6335533; fax: +39 011 6336039; e-mail: giancarloisaia@unito.it

ABSTRACT

The therapy for osteoporosis aims to reduce the incidence of fractures, which can be possible through the inhibition of the mechanism of bone reabsorption. Anyway, because the osteoclasts are not the only cells involved, the employment of an anabolic therapy, which can stimulate osteoblasts, seems to be interesting.

Fluoride is annexed to the hydroxyapatite crystals and stimulates the bone formation; to prevent collateral effects, particularly microfractures and gastrointestinal diseases, it is necessary to take low quantity and to associate calcium and vitamin D which let mineralization.

Teriparatide, fragment 1-34 of PTH, stimulates bone formation strengthening the trabecular and cortical structure and reduces the risk of fracture.

The Ranelate of strontium belongs an anabolic and an anticatabolic effect, stimulates the proliferation of osteoblasts, links to a calcium responsive receptor and regulates intracellular activities; some clinical trials have demonstrated a reduction of vertebral and femoral fractures.

The GH promotes bone longitudinal growth and the achievement of the peak of bone mass; it acts through IGF1 that circulates linked to proteins and stimulates bone synthesis and mineralization; besides it has an inhibitory effect on the osteoclasts and promotes calcium reabsorption.

GH's value are reduced in osteoporotic patients but its usefulness is again uncertain.

Key words: *Osteoporosis, Fluoride, Teriparatide, Growth Hormone, Anabolic Therapy*

RIASSUNTO

L'obiettivo prioritario della terapia dell'osteoporosi è di ridurre l'incidenza delle fratture: ciò può essere ottenuto anche stimolando l'attività degli osteoblasti. Il Fluoruro stimola certamente la neoformazione ossea, ma non ne è stato dimostrato l'effetto antifratturativo. Per evitare gli effetti collaterali, principalmente microfratture e irritazione gastrointestinale, è opportuno non assumerne dosaggi superiori ai 60 mg e associare l'assunzione di calcio e vitamina D che favoriscono il processo di mineralizzazione.

Il Teriparatide, frammento 1-34 del Paratormone, stimola la neoformazione di osso con significativo miglioramento della struttura ossea, sia trabecolare che corticale, e riduce notevolmente il rischio di frattura.

Il Ranelato di stronzio esercita sia un effetto sia anabolico che anticatabolico in quanto stimola l'attività e la replicazione degli osteoblasti e contemporaneamente inibisce l'attività osteoclastica, presentando inoltre un significativo effetto antifratturativo.

Il GH favorisce l'accrescimento longitudinale dell'osso e il raggiungimento del picco di massa ossea; agisce mediante l'IGF1, che determina: un'attiva neo-sintesi con mineralizzazione, un effetto inibitorio sugli osteoclasti e un maggiore assorbimento intestinale di calcio. I valori di GH ridotti nei soggetti osteoporotici, si correlano con la ridotta densità di massa ossea. L'efficacia di tale terapia è ancora in fase di studio.

Parole chiave: *Osteoporosi, Fluoruri, Teriparatide, Ormone della Crescita, Terapie Anabolizzanti*

INTRODUZIONE

Lo scopo prioritario di ogni trattamento farmacologico dell'osteoporosi è rappresentato dalla riduzione delle fratture indotte da tale patologia: molti studi controllati in doppio cieco a livello internazionale hanno esaminato gli effetti di farmaci ad azione antirassorbitiva che in linea generale hanno consentito di ridurre l'incidenza delle fratture di circa il 50% rispetto al gruppo di controllo trattato con placebo. In realtà nella patogenesi dell'osteoporosi possono esse-

re coinvolte entrambe le fasi del rimodellamento e, anche se quella osteoclastica sembra prevalente nella maggior parte dei pazienti, non si può negare che anche la ridotta attività osteoblastica rivesta un ruolo importante nella patogenesi della malattia. Di conseguenza, l'impiego di farmaci ad azione anabolizzante appare del tutto razionale sul piano teorico, anche se non tutti i farmaci studiati e dimostratisi attivi nel migliorare la densità minerale ossea (BMD), hanno poi manifestato positivi risultati anche sulla riduzione delle fratture.

Le molecole che a livello sperimentale si sono dimostrate in grado di stimolare l'attività osteoblastica sono il Fluoruro, il Paratormone (PTH), il Ranelato di Stronzio, l'Ormone della crescita (GH), mentre soltanto il PTH ed il Ranelato di Stronzio possono vantare convincenti dati sulla riduzione delle fratture da osteoporosi.

IL FLUORURO

Da tempo è noto che, a livello dei processi di rimodellamento, il fluoruro induce un significativo incremento della neoformazione ossea, come dimostrato dall'aumento di marker neoformativi come la fosfatasi alcalina sierica e l'osteocalcina (1). Esso viene ottimamente assorbito a livello intestinale, anche se la concomitante presenza di calcio, magnesio o alluminio ne può ridurre significativamente l'assorbimento. La sua emivita varia dalle 2 alle 9 ore e il 50% della dose assorbita si deposita rapidamente a livello scheletrico, mentre la quota restante viene in gran parte escreta con le urine. In presenza di una ridotta clearance della creatinina, l'escrezione del fluoruro risulta quindi consensualmente ridotta (2).

Meccanismo d'azione

A livello della matrice mineralizzata il fluoruro viene incorporato nei cristalli di idrossiapatite a formare la fluoroapatite con un incremento dose-dipendente della formazione ossea a livello delle preesistenti trabecole. Poiché, tuttavia, le aree ossee fluorotiche contengono un accresciuto numero di cristalli di apatite che vengono sostituiti da fibre collagene, il farmaco può esercitare effetti negativi sulla qualità dell'osso, soprattutto in condizioni di elevato turnover (3).

E' stato dimostrato che il Fluoruro di sodio, ad un dosaggio inferiore a 50 mg/die non è in grado di stimolare in maniera significativa la neoformazione, mentre a dosi maggiori di 80 mg/die la neoformazione ossea è abnorme e l'incidenza degli effetti collaterali elevata. Questo dato concorda con alcune acquisizioni che hanno dimostrato come a 50 mg/die vi sarebbe il miglior risultato in termini di riduzione del rischio di frattura a livello vertebrale. Sulla base di questi risultati appare quindi raccomandabile iniziare la terapia con fluoruro di sodio alla dose di 40-60 mg/die e calibrarne successivamente il dosaggio sulla base della sua concentrazione ematica (4).

La terapia associata fra fluoruro, calcio e vitamina D è in grado di ridurre l'eccessiva crescita osteoide e l'incompleta mineralizzazione ossea. Si è anche ipotizzato che l'aumentato riassorbimento e l'accelerata neoformazione in corso di terapia con solo fluoruro possano essere causa di un'eccessiva richiesta di calcio, fino all'iperparatiroidismo secondario. Il razionale dell'utilizzo della vitamina D in associazione al fluoruro sarebbe, invece, quello di aumentare l'assorbimento intestinale di calcio e quindi la mineralizzazione ossea. D'altra parte, recenti studi hanno dimostrato un effetto diretto della 1,25OH-D sulla sintesi della matrice proteica in osteoblasti umani esposti al fluoruro. Risulta quindi consigliabile l'associazione sia del calcio che della vitamina D durante la terapia con fluoruro (5).

Effetti collaterali

Circa il 30-50% dei pazienti in trattamento con fluoruro presenta degli effetti collaterali, in particolare periarticolari, forse a seguito dell'aumento locoregionale del turnover, complicato dalla presenza di microfratture, e gastrointestinali, generalmente conseguenti all'irritazione della mucosa gastrica. Sono stati inoltre descritti numerosi casi di ulcera gastrica con ematemesi. L'insufficienza renale cronica e l'osteomalacia controindicano l'utilizzo di fluoruro, mentre la presenza di una pregressa frattura all'anca costituisce una controindicazione relativa (6).

Per quanto riguarda gli effetti sulla densità ossea, uno studio prospettico e randomizzato in placebo verso controllo, ne ha dimostrato un incremento del 7.8% per anno a livello vertebrale e del 2.6% per anno a livello del collo del femore (7).

Effetti sull'osso e sul rischio di frattura

Relativamente invece agli effetti del Fluoruro sul rischio di frattura, esso, incorporato nell'osso ne aumenta la componente cristallina riducendone tuttavia l'elasticità. E', inoltre, stato dimostrato che l'aumento della massa ossea non si correla necessariamente con una riduzione del rischio di frattura. In effetti in uno studio prospettico randomizzato condotto per 4 anni su 202 donne in postmenopausa e con osteoporosi conclamata e trattate con 75 mg/die di fluoruro versus placebo, il numero di fratture vertebrali si è dimostrato sovrapponibile nei due gruppi di pazienti mentre le fratture osteoporotiche non vertebrali sono risultate meno frequenti nel gruppo in placebo (7,8).

ORMONE PARATIROIDEO

Il PTH è un polipeptide composto da 84 aminoacidi rilasciato dalle ghiandole paratiroidi a seguito della riduzione dei livelli sierici di calcio con un fine meccanismo di feedback. Infatti, anche una modesta riduzione della calcemia determina un incremento della secrezione di PTH che ristabilisce normali livelli calcemici agendo direttamente sull'osso e sul rene e, indirettamente, attraverso la sintesi della 1-25(OH)₂D₃, sull'intestino.

Gli effetti neoformativi del PTH sull'osso sono stati oggetto di studio fin dalla prima metà del XX secolo quando, dopo l'iniezione di un estratto di paratiroide nel ratto, si dimostrò un significativo incremento nel contenuto minerale dell'osso. Successivamente vennero condotti dei piccoli trial clinici per valutare l'effetto neoformativo del PTH sul metabolismo osseo e, nel 1976, si vide che la somministrazione quotidiana in quattro donne osteoporotiche di piccole dosi di un frammento sintetico di PTH umano (h PTH 1-34) produceva un aumento nella formazione del tessuto osseo (9). Oggi è noto che il PTH stimola la formazione di osso oppure il suo riassorbimento a seconda delle sue modalità di somministrazione (10): l'infusione continua dell'ormone, mantenendone elevati i livelli sierici, induce sostanzialmente un aumento del turnover osseo, con aumento spiccato sia del riassorbimento osseo che della neoformazione ossea. La somministrazione sottocutanea giornaliera di PTH, invece, inducendo solo un transitorio aumento dei livelli sierici di PTH, produce come principale effetto un incremento nella formazione di osso, attraverso un marcato effetto anabolizzante. Questo fenomeno è stato valutato in animali con somministrazioni sottocutanee giornaliere, ed in tal modo è stata fornita dimostrazione dell'aumento della massa e della resistenza ossea (11).

Meccanismo d'azione

A livello osseo il PTH si lega ad un recettore transmembrana a sette domini accoppiato ad una proteina G, PTHR1, presente sulle linee cellulari osteoblastiche. Sotto lo stimolo del PTH ad alte dosi, gli osteoblasti sembrano ridurre la propria proliferazione e allo stesso tempo inducono un maggiore reclutamento di osteoclasti aumentando l'attività. In questo modo il PTH modifica il ruolo degli osteoblasti da cellule deputate alla formazione dell'osso a cellule che ne dirigono il riassorbimento.

Il PTH modifica in modo significativo i livelli di citochine e di altri fattori di crescita prodotti dagli osteoblasti e allo stesso tempo indu-

ce variazioni nel modo con cui gli osteoblasti stessi rispondono a segnali esterni. Alcuni studi hanno chiarito gli effetti del PTH sulla regolazione dell'espressione genica negli osteoblasti e si ritiene che vi siano coinvolti sia geni che regolano la formazione ossea come quelli codificanti per il collagene di tipo 1, la fosfatasi alcalina ossea, l'osteopontina, l'osteonectina, sia geni la cui attivazione favorisce il riassorbimento osseo, come quelli codificanti per la collagenasi 3, l'inibitore tissutale delle metalloproteasi e RANKL, coinvolto nell'osteoclastogenesi (12). Il PTH sembra inoltre aumentare l'espressione nell'osso di Epidermal Growth Factor (EGF) cui competerebbe un ruolo mitogeno sugli osteoblasti, e di Endotelina 1 (ET1) alla quale viene attribuito un effetto stimolante la differenziazione degli osteoblasti (12).

Oggi è noto che gli osteoblasti derivano da precursori stromali multipotenti contenuti nel midollo osseo denominate 'colony-forming units-fibroblastic' (CFU-F) per la loro capacità di formare colonie in vitro. L'azione del PTH su tali cellule (13) sembra costituire un evento precoce nella risposta anabolica dell'osso al PTH. Secondo un'altra ipotesi il PTH aumenterebbe la vita media degli osteoblasti (14). Il frammento 1-34 del PTH, denominato Teriparatide, sembra agire a diversi livelli con il risultato di una netta neoformazione ossea: da un lato, tramite un effetto diretto sulle 'lining cells', determina un incremento della differenziazione degli osteoblasti aumentandone anche la sopravvivenza per inibizione dell'apoptosi, dall'altro, stimolando la produzione di osteoprotegerina da parte degli osteoblasti e l'inibizione della sintesi di RANKL indispensabile per la differenziazione degli osteoclasti, blocca l'attività proinvasiva osteoclastica (15,16).

Effetto neofornativo e qualità dell'osso

L'effetto neofornativo del Teriparatide è stato oggetto di numerosi studi clinici controllati.

Jiang e coll. hanno analizzato le variazioni del tessuto osseo corticale e spugnoso prima e dopo la somministrazione sottocutanea giornaliera di 20 µg di Teriparatide per 19 mesi in donne osteoporotiche (17). I dati sono stati ottenuti con l'istomorfometria bidimensionale e con la microtomografia computerizzata tridimensionale condotte su frammenti ossei ricavati da biopsie delle creste iliache effettuate prima e dopo il trattamento. È stato dimostrato che il Teriparatide è in grado di determinare un significativo miglioramento nella struttura dell'osso trabecolare, con aumento del volume dell'osso spugnoso, del numero e dell'interconnessione delle trabecole, la cui morfologia tende a ritornare da una condizione rotondeggiante patologica, 'rode like', ad una forma piatta fisiologica, 'plate like'. Nello stesso tempo si verifica un aumento dello spessore dell'osso corticale per neoformazione sia dal lato periostale che da quello endostale. Da studi effettuati su coniglio sembrerebbe che l'apposizione di osso endostale e periostale sia accompagnata da un aumento della porosità della cortecchia, senza tuttavia effetti sulla durezza e sulla resistenza dell'osso (18).

Gli effetti neofornativi del Teriparatide sulla corticale dell'osso in donne affette da osteoporosi postmenopausale sono stati studiati anche da Zanchetta e coll. (19). Le donne, trattate con somministrazione sottocutanea di 20 µg di Teriparatide sono state sottoposte a tomografia computerizzata quantitativa del radio distale dopo 19 mesi di trattamento. L'analisi sulla corticale ossea dimostra che Teriparatide induce apposizione sul periostio e favorisce, almeno inizialmente, il riassorbimento osseo endocorticale aumentandone transitoriamente ed in maniera reversibile la porosità. Il conseguente incremento della circonferenza periostale, responsabile di un'ap-

parente diminuzione della densità minerale ossea (BMD – bone mineral density), produce un miglioramento di alcune proprietà meccaniche dell'osso corticale come il "Cross sectional moment of inertia" indicatori della resistenza dell'osso al piegamento ed alla torsione. L'incremento della porosità non incide, quindi, negativamente sulla qualità dell'osso perché transitorio e bilanciato dall'apposizione di tessuto osseo sulla superficie endostale e periostale che migliora la resistenza dell'osso attraverso una modifica della sua architettura.

I miglioramenti apportati dal Teriparatide sulla qualità dell'osso quali incremento della durezza e della resistenza dell'osso al piegamento e alla torsione e il miglioramento dell'architettura dell'osso spugnoso con diminuzione della fragilità ossea, caratteristica dell'osteoporosi, indicano che introducendo questa nuova forma di terapia si potrebbe teoricamente ridurre il rischio di fratture vertebrali e non nei pazienti osteoporotici come successivamente dimostrato da importanti trials clinici.

Prevenzione delle Fratture

I dati sugli effetti del Teriparatide sulle fratture nelle donne in menopausa con l'osteoporosi sono riportati nello studio di Neer e coll. (10) in cui sono state randomizzate 1637 donne osteoporotiche che avevano subito fratture vertebrali; ad un primo gruppo di donne fu somministrato un placebo mentre ad altri due furono somministrati 20 µg e 40 µg rispettivamente di Teriparatide sottocute al giorno per circa 21 mesi. All'inizio e alla fine dello studio le donne dei tre gruppi furono sottoposte a radiografie della colonna vertebrale e a misurazioni della massa ossea. Per quanto riguarda le fratture vertebrali si segnalò un rischio relativo rispetto al placebo di 0,35 (IC 95% 0,22-0,55) e 0,31 (IC 95% 0,19-0,50) rispettivamente per il trattamento con 20 µg e 40 µg; la riduzione del rischio di fratture vertebrali nel trattamento con Teriparatide nei due dosaggi fu, quindi, del 65% con 20 µg e del 69% con 40 µg.

In questo studio furono presi in considerazione anche gli effetti del Teriparatide nella riduzione delle fratture non vertebrali. In questo caso la riduzione del rischio fu del 53% con 20 µg e del 54% con 40 µg di Teriparatide. Similmente si rilevò nei gruppi in trattamento un aumento della BMD delle vertebre lombari del 9% e 13% con 20 µg e 40 µg di Teriparatide rispettivamente contro l'incremento dell'1% del gruppo di controllo. Gli effetti del Teriparatide sembrano inoltre aumentare proporzionalmente con la dose anche se, un dosaggio più alto è correlato alla comparsa di alcuni effetti collaterali.

Alla luce di questi dati, Teriparatide può essere considerato un farmaco assai efficace nel trattamento dell'osteoporosi nei pazienti non responders o in tutti i pazienti con grave osteoporosi anche in associazione con altre terapie.

RANELATO DI STRONZIO

Il Ranelato di Stronzio, sale divalente composto da un acido organico, l'acido ranelico, e da due atomi di stronzio, esercita sull'osso, se assunto oralmente, sia un effetto anabolico che un effetto anti catabolico. Studi in vitro hanno dimostrato che esso aumenta la replicazione e l'attività degli osteoblasti riducendo, contemporaneamente, quella degli osteoclasti. Questo si traduce in un bilancio positivo del turnover osseo in favore della neoformazione (20).

Meccanismo d'azione

Studi in vitro condotti su colture di cellule osteoblastiche di ratto hanno dimostrato che il Ranelato di Stronzio possiede un effetto

positivo sulla replicazione di tali cellule e, allo stesso tempo, ne aumenta l'attività incrementando la loro capacità di produrre fibre collagene (21).

Inoltre sembra in grado di rallentare il riassorbimento osseo e di inibire l'attività riassorbitiva di osteoclasti murini in maniera dose-dipendente. In un trial clinico lo Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention (SOTI) il meccanismo di azione del Ranelato di Stronzio è stato chiarito dal monitoraggio dei markers di turnover osseo: infatti, le pazienti trattate con tale composto presentavano, rispetto alle donne che avevano ricevuto un placebo, un incremento dei livelli di fosfatasi alcalina ossea, indice dell'attività osteoblastica, e una diminuzione dei livelli del Telo peptide C del collagene di tipo 1, marcatore di riassorbimento osseo (22).

Nel meccanismo d'azione del Ranelato di Stronzio sembra possa essere coinvolto un recettore extracellulare sensibile al calcio (CaSR) (23) che è fisiologicamente attivato da cationi divalenti. E' stato dimostrato che i cationi di stronzio attivano tale recettore in modo analogo al calcio, come è evidente dalla quantità di inositolo 3 fosfato prodotto in seguito al legame. Inoltre la produzione di inositolo 3 fosfato in risposta all'attivazione di altri recettori accoppiati a proteina G è aumentata dallo ione stronzio: questo suggerisce che l'ingresso di tale ione all'interno delle cellule potrebbe influenzare l'attività della fosfolipasi C ed essere coinvolto nella regolazione di processi intracellulari. La modulazione di tali recettori da parte dello stronzio potrebbe, quindi, essere coinvolta nell'azione antiassorbitiva del Ranelato di Stronzio.

Effetto neofornativo e qualità dell'osso

I primi risultati degli studi che riguardano il Ranelato di Stronzio hanno dimostrato la capacità di tale composto di aumentare la BMD e di ridurre fratture vertebrali e non vertebrali.

Studi in vivo hanno dimostrato che il Ranelato di Stronzio è in grado di stimolare la neofornazione di osso e di inibire il suo riassorbimento prevenendo la perdita di massa ossea tipica dell'osteoporosi.

Un altro studio è stato condotto per valutare gli effetti a lungo termine del Ranelato di Stronzio sulla qualità e sulla quantità ossea. Sono state usate a questo scopo ratti di sesso femminile trattate con Ranelato di Stronzio a dosi variabili per 2 anni. Sono state valutate la massa minerale e le proprietà meccaniche ossee a livello vertebrale e femorale. Inoltre, con un'indagine istomorfometrica è stata valutata la micro-architettura dell'osso corticale a livello dell'articolazione tibio-fibulare e dell'osso trabecolare a livello delle metafisi tibiali. A completamento dello studio sono stati dosati la fosfatasi alcalina ossea plasmatica e i livelli sierici di insulin-like growth factor-I (IGF-I). I risultati hanno posto in evidenza un incremento dose dipendente della resistenza e della massa ossea a livello dei corpi vertebrali (composti prevalentemente da osso trabecolare) e del femore (dove prevale la componente corticale). Tali proprietà meccaniche sono da ascrivere al miglioramento della micro-architettura ossea caratterizzato da un aumento del volume dell'osso corticale e trabecolare e da un incremento del numero e dello spessore delle trabecole. Infine, negli animali trattati si è evidenziato un aumento della fosfatasi alcalina ossea e dell'IGF1 indicatori dell'effetto neofornativo prodotto da Ranelato di Stronzio sull'osso (24). Esistono, inoltre, evidenze sull'effetto protettivo del Ranelato di Stronzio nei confronti delle fratture (25,26). Esistono, infatti, due vasti trial condotti in doppio cieco, randomizzati e controllati con placebo che coinvolgono più di 6700 donne con osteoporosi postmenopausale: lo Spinal Osteoporotic Therapeutic Intervention (SOTI) trial e il Treatment of Peripheral Osteoporosis Study (TRO-

POS). I risultati del SOTI mostrano una significativa riduzione del rischio di nuove fratture vertebrali nelle donne sottoposte al trattamento con Ranelato di Stronzio alla dose di 2 g/die per os per 1 anno con mantenimento di tale beneficio nel corso di 3 anni di trattamento. Inoltre le donne sottoposte al trattamento hanno manifestato un miglioramento della sintomatologia dolorosa e un minore calo staturale senza effetti collaterali gastrointestinali correlati alla terapia. Similmente, lo studio TROPOS ha dimostrato che dopo 5 anni di trattamento si assiste ad una riduzione statisticamente significativa del rischio di fratture nonvertebrali rispetto alle donne trattate con placebo. Questi recentissimi risultati indicano come Ranelato di Stronzio possa essere un valido strumento nel trattamento dell'osteoporosi postmenopausale e nella prevenzione delle fratture vertebrali e non vertebrali (22).

L'ORMONE DELLA CRESCITA (GH)

Il GH è un polipeptide secreto dall'adenipofisi con un andamento pulsatile, secondo un ritmo circadiano, stimolato dal GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone) rilasciato dall'ipotalamo che promuove la trascrizione dell'm-RNA del GH, che non agisce direttamente a livello tissutale, ma attraverso alcuni fattori, il più studiato dei quali è l'IGF-1. La sua azione è potenziata dagli estrogeni e dai glucocorticoidi ed è fortemente inibita dalla somatostatina.

Meccanismo d'azione

Il GH è un ormone che stimola la proliferazione dei condrociti inducendo l'accrescimento longitudinale dell'osso che si verifica nell'infanzia e porta al raggiungimento del picco di massa ossea tra i 20 e i 30 anni: in particolare è stato osservato che mentre il GH stimola le cellule più giovani, i precondrociti, che vanno incontro a differenziazione, l'IGF-1 stimola le cellule che si trovano in un più avanzato stato di maturazione e che si dispongono in colonne nello strato di tessuto in accrescimento: tale duplice azione è stata denominata "teoria dei due effettori" (27).

Altri studi confermano questa azione in quanto è stato osservato che in bambini e adulti affetti da deficit di GH, non trattati, si ha una netta riduzione dell'accrescimento lineare dell'osso nelle tre dimensioni, con una massa ossea da adulti ridotta del 50%. Inoltre in carenza di GH si ha un incremento dell'incidenza di fratture; mentre un trattamento sostitutivo con GH, di durata anche superiore ai 5 anni, può ripristinare una normale massa e volume osseo (28). In alcuni studi è stata dimostrata la neofornazione di tessuto osseo in vitro, in colture cellulari trattate con aggiunta di GH e lasciate in incubazione per alcuni giorni (29).

I livelli circolanti di IGF-1 sono stabili e pertanto lo si utilizza come indicatore indiretto dell'attività del GH e la sua azione è resa possibile dalla presenza di numerose IGFBP in particolare 3, 4 e 5; inoltre esso risente anche dell'influenza degli ormoni sessuali sia gli estrogeni che gli androgeni, che ne determinano un incremento durante l'epoca puberale mentre il suo declino nell'età avanzata sembra riconducibile alla diminuita produzione di DHEA (30).

Nel tessuto osseo la produzione di IGF-1 è stimolata dagli estrogeni e dal paratormone, che favorisce anche la trascrizione dell'IGFBP-1 negli osteoblasti e in tal modo ne amplifica l'azione osteotropa. Negli osteoblasti si assiste alla produzione di IGF-1 e 2 stimolata dalla vitamina D e dalla calcitonina (31); un effetto di modulazione sulla sintesi di tali mediatori viene svolto inoltre anche dal TGF beta e dagli ormoni tiroidei (32). Infine va considerato il ruolo svolto da fattori esterni come lo stato nutrizionale ed il conte-

nuto nell'alimentazione di alcuni elementi come lo zinco e il magnesio (33). IGF-1 si trova in circolo sotto forma di complessi nei quali è legato a proteine chiamate IGFBP, per la maggior parte si trova legato a IGFBP-3.

Queste proteine di legame hanno la funzione di controllare le riserve di IGF-1, modularne l'attività e il legame al recettore (34).

IGF-1 svolge un'azione proliferativa, antiapoptotica, di riparazione di alcuni tessuti lesionati, e, dal punto di vista metabolico, possiede un'azione anabolica attraverso la quale promuove la proteosintesi soprattutto a livello muscolare. A livello osseo controlla il processo di rimodellamento; dopo essersi legato al recettore presente sugli osteoblasti, stimola l'espressione dell'RNA messaggero per la sintesi del collagene e del procollagene di tipo 1 (35), ed è in grado di promuovere alcune attività caratteristiche degli osteoblasti come evidenziato dalla aumentata produzione di fosfatasi alcalina e osteocalcina. Inoltre inibisce la degradazione del collagene per inibizione delle collagenasi (36).

L'incremento di IGF-1 e di alcune IGFBP determina un'attiva neosintesi di tessuto osseo, dimostrata dalla vivace mineralizzazione, attraverso la stimolazione degli osteoblasti e l'apposizione di matrice ossea (32). L'IGF-1 presenta inoltre un effetto inibitorio diretto sugli osteoclasti e stimola un maggiore assorbimento di calcio a livello intestinale, così come dimostrato in soggetti anziani di sesso maschile in cui la riduzione dei valori di IGF-1 si traduceva in un

ridotto assorbimento di calcio di entità maggiore rispetto al solo deficit di vitamina D (37).

In alcuni studi è stata riscontrata una correlazione positiva tra valori di IGF-1 e densità ossea sia a livello lombare che femorale, sia in uomini che in donne in postmenopausa; mentre secondo altri autori esistono valori diminuiti di IGF-1 nei soggetti osteoporotici sia nell'osteoporosi postmenopausale che nelle osteoporosi secondarie (38, 39); in particolare si è evidenziato una riduzione di massa ossea nei soggetti diabetici dove la riduzione di IGF-1 si accompagna a deficit di sintesi di proinsulina (40).

In molti studi è stato osservato che in pazienti osteoporotici sia uomini che donne, si riscontrano valori ridotti di IGF-1 in circolo e bassi livelli di IGFBP-3, tuttavia negli studi finora condotti si osservano risultati contrastanti riguardo la possibilità di recupero della massa ossea di tali pazienti sia trattati con il solo GH che con il medesimo associato ai bisfosfonati (41,42); altrettanto incerta appare la sola somministrazione di IGF-1 che sembra in alcuni casi stimolare soltanto il riassorbimento osseo.

Pur in carenza di dati convincenti sugli effetti del GH e del IGF-1 sulla riduzione delle fratture, si può affermare che la somministrazione di GH ricombinante può essere efficace in soggetti osteoporotici in età adolescenziale con deficit di GH mentre è incerto il suo effetto in soggetti adulti con più di 60 anni o con un deficit acquisito.

BIBLIOGRAFIA

1. Frley SM, Wergedal J, Smith L, et al. Fluoride therapy for osteoporosis: characterization of the skeletal response by serial measurements of serum alkaline phosphatase. *Metabolism* 1987; 36:211-8
2. Waterhouse C, Taves D, Munzer A. Serum inorganic fluoride: changes related to previous fluoride intake, renal function and bone resorption. *Clin Sci* 1980; 58:145-52
3. Fratzl P, Roschger P, Eschberger J, et al. Abnormal bone mineralization after fluoride treatment in osteoporosis: a small-angle x-ray scattering study. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1541-9
4. Mamelle N, Dusan R, Martin JL, et al. Risk-benefit ratio of sodium fluoride treatment in primary osteoporosis. *Lancet* 1988; 2:361-5
5. Jousey J, Riggs BL, Kelly PJ, et al. Effect of combined therapy with sodium fluoride, vitamin D and calcium in osteoporosis. *Am J Med* 1972; 53:43-9
6. Hasling C, Nielsen HE, Melsen F, et al. The safety of osteoporosis treatment with sodium fluoride, calcium phosphate and vitamin D. *Miner Electrolyte Metab* 1987; 13:96-103
7. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, et al. Effect of fluoride treatment on fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 332:802
8. Riggs BL, O'Fallon WM, Lane A, et al. Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women: extended observation and additional analysis. *J Bone Miner Res* 1994; 9:265-75
9. Reeve J, Hesp R, Williams D, et al. Anabolic effect of low doses of a fragment of human parathyroid hormone on the skeleton in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1976; 1:1035-8
10. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of Parathyroid Hormone on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-41
11. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, et al. Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-34) [Teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Min Res* 2003; 18:1932-41
12. Qin L, Qiu B, Wang L, et al. Gene Expression Profiles and Transcription Factors Involved in Parathyroid Hormone Signaling, in Osteoblasts Revealed by Microarray and Bioinformatics. *J Biol Chem* 2003; 278:19723-31
13. Davies J, Chambers TJ. Parathyroid hormone activates adhesion in bone marrow stromal precursor cells. *J Endocrinol* 2004; 180(3):505-13
14. Ettinger B, San Martin J, Crans G, et al. Differential effects of Teriparatide on BMD after treatment with Raloxifene or Alendronato. *J Bone Min Res* 2004; 19:745-51
15. Ma YL, Cain RL, Halladay DL et al. Catabolic effects of continuous human PTH (1-38) in vivo is associated with sustained stimulation of RANKL and inhibition of osteoprotegerin and gene-associated bone formation. *Endocrinology* 2001; 142:4047-54

16. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, et al. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1999; 104:439-44
17. Jiang Y, Zhao JJ, Mitrak BH, et al. Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-34) [Teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Min Res* 2003; 18:1932-41
18. Hirano T, Burr DB, Turner CH, et al. Anabolic Effects of Human Biosynthetic Parathyroid Hormone Fragment (1-34), LY333334, on Remodeling and Mechanical Properties of Cortical Bone in Rabbits. *J Bone Min Res* 1999; 14:536-45
19. Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, et al. Effects of Teriparatide [Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-34)] on Cortical Bone in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *J Bone Min Res* 2003; 18:539-43
20. Ammann P. Strontium ranelate: a novel mode of action leading to renewed bone quality. *Osteoporos Int*. 2004; in stampa
21. Marie PJ. Strontium ranelate: a novel mode of action optimizing bone formation and resorption. *Osteoporos Int* 2004; in stampa
22. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350:459-68
23. Coulombe J, Faure H, Robin B, et al. In vitro effects of strontium ranelate on the extracellular calcium-sensing receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323:1184-90
24. Ammann P, Shen V, Robin B. Strontium ranelate improves bone resistance by increasing bone mass and improving architecture in intact female rats. *J Bone Miner Res* 2004; 19:2012-20
25. Delmas PD. Clinical effects of strontium ranelate in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2004; in stampa
26. Reginster JR, Seeman E, De Vernejoul MC. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: tropos study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; in stampa
27. Green H, Morikawa M, Nixon T. A dual effector theory of growth hormone action. *Differentiation* 1985; 29:195-8
28. Hunziker EB, Wagner J, Zapf J. Differential effects of insulin-like growth factor 1 and growth hormone on developmental stages of rat growth plate chondrocytes in vivo. *J Clin Invest* 1994; 93:1078-86
29. Maor G, Hochberg Z, Silbermann M. Growth hormone stimulates growth of mouse neonatal condylar cartilage in vitro. *Acta Endocrinol* 1989; 120:526-32
30. Zofkova I. Pathophysiological and Clinical Importance of Insulin-Like Growth Factor-1 with respect to Bone Metabolism. *Physiol Res* 2003; 52:657-79
31. Farley J, Dimai HP, Farley P, et al. Calcitonin increases the concentration of insulin-like growth factors in serum-free cultures of human osteoblast-line cells. *Calcif Tissue Int* 2000; 67:247-54
32. Inzucchi SE, Robbins RJ. Growth hormone and the maintenance of adult bone mineral density. *Clin Endocrinol* 1996; 45:665-73
33. Hotta M, Fukuda I, Sato K, et al. The relationship between bone turnover and body weight, serum insulin-like growth factor (IGF1), and serum IGF-binding protein levels in patients with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:200-6
34. Slootweg MC, Ohlsson C, Salles J, et al. Insulin-like growth factor binding proteins 2 and 3 stimulate growth hormone receptor binding and mitogenesis in rat osteosarcoma cells. *Endocrinology* 1995; 136:4210-17
35. Tanaka H, Quarto R, Williams S, et al. In vivo and in vitro effects of insulin-like growth factor 1 (IGF1) on femoral mRNA expression in old rats. *Bone* 1994; 15:647-53
36. Canalis E. Insulin-like growth factors and osteoporosis. *Bone* 1997; 21:215-6
37. Fatayerji D, Mawer EB, Eastell R. The role of insulin-like growth factor 1 in age-related changes in calcium homeostasis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4657-62
38. Reed BY, Zerwekh JE, Sakhae K, et al. Serum IGF1 is low and correlated with osteoblastic surface in idiopathic osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1995; 10:1218-24
39. Gillberg P, Olofsson H, Mallmin H, et al. Bone mineral density in femoral neck is positively correlated to circulating insulin-like growth factor (IGF1) and IGF-binding protein (IGFBP-3) in Swedish men. *Calcif Tissue Int* 2002; 70:22-9
40. Jehle PM, Jehle DR, Mohas S, et al. Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in Type 1 and Type 2 diabetes mellitus patients. *J Endocrinol* 1998; 159:297-306
41. Erdsieck RJ, Pols HA, Valk NK, et al. Treatment of post-menopausal osteoporosis with a combination of growth hormone and pamidronate: a placebo controlled trial. *Clin Endocrinol* 1995; 43:557-65
42. Holloway L, Kohlmeier L, Kent K, et al. Effects of cyclic recombinant human growth hormone and salmon calcitonin in osteopenic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1111-7