

TRANSIZIONE PERIMENOPAUSALE: METABOLISMO SCHELETRICO, RISCHIO OSTEOPOROTICO E DI FRATTURA

Francesco Saverio Pansini, Gloria Bonaccorsi, Alfredo Patella,
Giacchino Mollica, Bruno Bagni

Università di Ferrara

Indirizzo per corrispondenza: Prof. associato Francesco Saverio Pansini

Università di Ferrara

Via Boschetto 29, 44100 Ferrara (FE) Italia

tel: +39 3388416577; fax: +39 053 2747038; e-mail: pan@unife.it

ABSTRACT

The menopausal transition represents a critical phase of woman life with a variable length (months or years) characterized by a subfertile condition with ovarian endocrine instability. This phase signs the transition from fertile age to unfertile postmenopause. During the menopausal transition this endocrine instability, characterized by alternate phases of low estrogen production with phases of estrogen excess, signals however a global tendency to a decrease of estrogen production. Bone metabolism already in perimenopause is oriented toward negative balance with an increase bone turnover with high reabsorption osteoclastic activity not sufficiently compensated by the increased osteoformation. This phenomenon leads to accelerated bone loss at prevalent trabecular skeletal sites (vertebrae, appendicular bones). This bone loss is key risk factor for bone fragility (osteoporosis) and fracture. Preliminary clinical evaluation of all risk factors for bone loss (in addition to estrogen deficiency) is relevant to establish the correct diagnostic-therapeutic approach to menopausal osteoporosis. This allows to realize efficient "passive prevention" in all women with correction of modifiable risk factors and to select women candidate to vertebral/femoral densitometry by DXA (Double X-ray Absorptiometry). The integrated evaluation of bone density with main fracture risk factors independent of bone density (age, low weight, corticosteroids, personal and familiar history of atraumatic fractures, current use of smoke or alcohol, rheumatoid arthritis) permits to estimate with efficacy the 10-year risk absolute fracture and to personalize the therapeutic/counselling strategy.

Key words: *menopause; osteoporosis; fracture risk; perimenopausal transition; bone loss*

RIASSUNTO

La transizione perimenopausale rappresenta una fase critica della vita della donna di durata variabile (mesi o anni) caratterizzata da una condizione di subfertilità e instabilità endocrina dell'ovaio che separa la fase fertile da quella non più fertile della postmenopausa. Durante questa fase l'instabilità endocrina dell'ovaio, caratterizzata da fasi alternate di ipoproduzione e di effettiva iperproduzione estrogenica, segnala comunque una tendenza complessiva alla diminuzione della produzione ormonale dell'ovaio. Il metabolismo osseo già durante questa fase tende ad orientarsi in senso negativo con un aumento sbilanciato del turnover osseo a favore dell'attività di riassorbimento degli osteoclasti responsabile di una accelerazione della perdita ossea particolarmente a livello dei siti scheletrici a prevalente componente trabecolare (corpi vertebrali ed estremità delle ossa lunghe). Tale perdita ossea è un importante fattore di rischio per la fragilità ossea (osteoporosi) e la frattura. La valutazione clinica preliminare di tutti i fattori di rischio di perdita ossea (oltre al calo estrogenico) è importante per un corretto approccio diagnostico-terapeutico all'osteoporosi menopausale. Questo consente di attuare la "prevenzione passiva (primaria)" in tutte le donne, attraverso la correzione dei fattori di rischio modificabili, e di selezionare le donne candidate alla densitometria vertebrale/femorale con metodica DXA (Double X-ray Absorptiometry). La valutazione integrata della densità ossea con i principali fattori di rischio per frattura indipendenti dalla densità ossea (età, sottopeso, cortisonici, pregresse fratture atraumatiche personali o in famiglia, uso corrente di fumo o alcool, artrite reumatoide) consente di stimare efficacemente il "rischio di frattura assoluto a 10 anni" per una strategia di terapia/counseling personalizzata. **Parole chiave:** *osteoporosi; rischio di frattura; transizione perimenopausale; perdita ossea*

INTRODUZIONE

Il termine perimenopausa, in accordo con le "Recommendations of Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW criteria)" dell'American Society for Reproductive Medicine (1) indica la fase di transizione della vita della donna compresa tra il periodo di completa fertilità (caratterizzato da regolarità della funzione endocrino-riproduttiva ovarica) e il periodo

in cui la funzione riproduttiva risulta definitivamente cessata con la scomparsa dei flussi mestruali (postmenopausa). Tale fase è di durata variabile (mesi o anche anni) e si presenta normalmente tra i 45 e i 55 anni.

La transizione perimenopausale è periodo estremamente critico sotto il profilo riproduttivo-endocrino-metabolico essendo caratterizzato: a) da una condizione di subfertilità con rischio di gravidanza in età avanzata;

b) da una spiccata ed imprevedibile instabilità dell'attività endocrina ovarica (a fasi di fisiologica maturazione follicolare e regolare produzione ormonale, si succedono fasi di non efficiente maturazione dei follicoli con ipo-produzione ma spesso iperproduzione, non solo relativa, degli estrogeni); c) da profonde modificazioni metaboliche conseguenti alle modifiche ormonali che coinvolgono non solo l'apparato genitale ma anche l'intero organismo, in particolare il sistema nervoso, il metabolismo lipidico, glucidico, osseo e energetico. Anche se durante questo periodo sono presenti momenti di efficace produzione estrogenica, la tendenza complessiva è comunque verso una diminuzione. Sintomi da carenza estrogenica (come vampate e sudorazioni) si alternano a sintomi da eccessiva presenza di estrogeni (come ipermenorrea, gonfiore da ritenzione idrica, mastodinia, nervosismo). La durata della transizione perimenopausale è estremamente variabile da donna a donna, è in relazione all'età della donna e al momento di inizio della transizione (in genere durata più lunga in caso di inizio in età inferiore a 50 anni, più breve se in età superiore a 50 anni).

La diminuita produzione estrogenica, tipica del periodo postmenopausale, ma che si palesa fin dalla perimenopausa, viene a sovrapporsi ad altre modifiche dell'attività ormonale non strettamente legate alle modifiche riproduttive ma piuttosto all'età, come ad esempio il calo della produzione androgenica, e sono responsabili congiuntamente dei sintomi e delle problematiche peri-postmenopausali. Gli ormoni a struttura steroidea, come gli estrogeni, agiscono a livello di organi bersaglio in quanto capaci di influenzare il metabolismo cellulare attraverso un legame con recettori specifici ("meccanismo genomico") o influenzando direttamente attività proteiche e enzimatiche ("meccanismo non genomico"). Il differente pattern biochimico tra cellula e cellula e le variazioni di concentrazione ormonale, individuali e temporali, l'intervento di fattori genetici, ambientali e nutrizionali spiegano la multiformità e la variabilità delle conseguenze della carenza ormonale menopausale.

Estrogeni e tessuto osseo.

Le ripercussioni sul tessuto osseo delle modificazioni ormonali presenti durante la perimenopausa e, successivamente in postmenopausa, sono particolarmente complesse. Gli estrogeni sono in grado di interagire direttamente con il tessuto scheletrico a livello del rimodellamento osseo responsabile del rinnovo ogni anno del 10% dell'intero patrimonio scheletrico (2). La componente trabecolare ossea è quella più soggetta al fenomeno del rimodellamento e ciò spiega perché le malattie metaboliche come l'osteoporosi colpiscono, ma non esclusivamente, i distretti scheletrici a prevalente componente trabecolare (es. corpi vertebrali ed estremità delle ossa lunghe, come radio distale e femore prossimale). Esistono però anche evidenze di effetti indiretti degli estrogeni sull'assorbimento intestinale del calcio, sulla sintesi e l'azione della vitamina D, sul metabolismo della calcitonina (3-7). Tutti gli effetti scheletrici degli estrogeni, diretti e indiretti, vanno comunque nella direzione di orientare il bilancio calcio in senso positivo al fine di mantenere struttura e massa ossea a livello ottimale. Una condizione di carenza estrogenica, quale si realizza con l'avvento della menopausa, è quindi causa sempre di un orientamento in senso negativo del bilancio calcio.

Contrariamente all'ipotesi originale formulata da Albright nel 1940 (8), è stato indicato che il principale meccanismo con cui, a livello del rimodellamento osseo, la carenza estrogenica è responsabile dell'aumentata perdita di massa ossea, intesa sia come componente minerale calcica che organica, risiederebbe in un incremento dell'attività di riassorbimento osseo degli osteoclasti, piuttosto che in una diminuzione dell'attività osteoformativa degli osteoblasti (9). In effetti, è stato confermato che gli estrogeni sono in grado di favorire l'apoptosi dell'osteoclasta e di inibire la formazione di osteoclasti maturi a partire dalle loro cellule progenitrici:

tale effetto, in particolare, appare mediato da un'azione positiva degli estrogeni sul Transforming Necrosis Factor alpha (TNF-).

La situazione è però più complessa e sembra coinvolgere in modo attivo anche gli osteoblasti. L'inibizione dell'attività di riassorbimento degli osteoclasti esercitata dagli estrogeni appare infatti, almeno in parte, mediata dall'osteoblasta. Gli estrogeni favoriscono la diminuzione di produzione del RANKL (un fattore di derivazione osteoblastica in grado di legarsi al recettore specifico RANK situato sull'osteoclasta e sulle loro cellule progenitrici attivandoli). La produzione di un altro fattore trofico, M-CSF, da parte degli stessi osteoblasti e loro precursori, il successivo legame con il proprio recettore specifico, situato sugli stessi osteoclasti e loro cellule progenitrici, sembra inoltre essere essenziale per l'attivazione del RANKL. Infine, RANKL è in grado di legarsi all'osteoprotegerina (OPG), un recettore solubile prodotto da numerose cellule ematopoietiche. OPG in tal modo "sequestra" il RANKL prevenendo il suo legame al RANK e agendo come un potente agente anti-riassorbimento. Il sistema RANKL/RANK/OPG (10) rappresenterebbe quindi la via metabolica finale comune con cui si attivano tutti i sistemi che avviano il riassorbimento osseo incluso il deficit estrogenico (il *denosumab*® è un anticorpo monoclonale diretto contro il RANKL, in fase di sperimentazione avanzata, come nuovo farmaco anti-riassorbimento per il trattamento dell'osteoporosi postmenopausale) (11).

Gli estrogeni, inoltre, sono in grado di inibire l'apoptosi osteoblastica (effetto mediato dall'attivazione del Transforming Growth Factor beta (TGF-)), favorendo così l'osteoformazione. Il ruolo degli estrogeni sull'attività delle cellule osteoblastiche è confermato anche dall'osservazione che l'effetto osteoformativo indotto dal carico meccanico cronico sullo scheletro appare ridotto in caso di carenza estrogenica (12).

La carenza estrogenica perimenopausale e postmenopausale è in grado quindi di influenzare massivamente in senso negativo il metabolismo osseo sia a livello di riassorbimento sia di osteoformazione agendo direttamente sulle numerose "Bone Multi-cellular Units" (BMU) dislocate lungo l'intero scheletro in un numero stimato in $1-2 \times 10^6$ (13), costituite prevalentemente da osteoclasti e osteoblasti.

Infine, recenti intriganti dati biologici indicano un possibile ruolo diretto nella perdita di massa ossea peri-postmenopausale dell'FSH (*Follicle Stimulating Hormone*), i cui livelli aumentano già dalla fase di transizione perimenopausale (14). Dati clinici sembrano anche indicare un ruolo diagnostico del dosaggio dell'FSH in questa fase come fattore di rischio osteoporotico (15).

Perimenopausa e rischio osteoporotico

Già durante la perimenopausa è evidente l'incremento dell'attività osteoclastica accompagnato da un aumento con significato compensatorio, non proporzionale, dell'attività osteoblastica. Questo aumentato turnover osseo, caratterizzato da "disaccoppiamento metabolico", è responsabile di una perdita netta della massa ossea che può essere rilevata già nella fase tardiva della perimenopausa attraverso la determinazione della densità ossea a livello vertebrale/femorale (16).

Una diminuzione troppo accentuata della densità può essere causa di fragilità scheletrica e di rischio di frattura. La determinazione della densità permette la diagnosi di osteoporosi secondo i criteri, suggeriti nel 1994 dall'OMS (Tabella 1), e validi solo per la metodica densitometrica DXA e per i siti scheletrici vertebrale e femorale (17). In accordo con i criteri OMS la diagnosi di osteoporosi viene posta allorché il valore di densità ossea del paziente si situa 2.5 deviazioni standard al di sotto del valore medio di densità dei soggetti giovani (25-30 anni) di pari sesso e razza. Questa definizione di osteoporosi tiene conto soprattutto della massa ossea, ma trascura l'analisi di altri importanti fattori scheletrici responsabili della resistenza scheletrica come l'architettura o la qualità biochimica delle strutture collageniche di supporto del tessuto osseo.

Tabella 1. Criteri diagnostici dell'osteoporosi basati sulla densità ossea vertebrale o femorale misurata con tecnologia DXA (secondo le indicazioni dell'OMS)

Criteri diagnostici	Classificazione OMS
T-score eguale o maggiore di -1.0	Normale
T-score tra -1.0 e 2.5	Osteopenia
T-score eguale o inferiore a -2.5	Osteoporosi
T-score eguale o inferiore a -2.5 con frattura	Osteoporosi conclamata

Tabella 2. Principali fattori di rischio di perdita ossea ("rischio osteoporotico").

Non modificabili	Modificabili
<ul style="list-style-type: none"> Età Sesso femminile Etnia (razza bianca) Familiarità per osteoporosi 	<p>Fattori correlati allo stile di vita:</p> <ul style="list-style-type: none"> fumo sottopeso uso eccessivo di alcool inattività fisica non adeguato apporto di calcio con l'alimentazione <p>Situazioni cliniche:</p> <ul style="list-style-type: none"> amenorree / menopausa precoce ipertiroidismo morbo celiaco deficit di vitamina D iperparatiroidismo artrite reumatoide anoressia nervosa <p>Farmaci:</p> <ul style="list-style-type: none"> cortisonici dosi eccessive di ormone tiroideo anti-depressivi anti-serotoninergici (SSRI)

La densitometria ossea DXA è entrata nella pratica clinica corrente a partire dalla definizione nel 1994 da parte dell'OMS dei criteri densitometrici di diagnosi (T-score). Essa rappresenta sicuramente un'evoluzione importante per la diagnostica preventiva dell'osteoporosi, rispetto all'approccio clinico antecedente che si basava essenzialmente sulla constatazione di avvenuta frattura. La densitometria fotografa il risultato finale degli eventi metabolici ossei che si succedono nel tempo che, nel caso dell'osteoporosi menopausale, è costituito dalla bassa densità ossea. Attualmente è possibile ottenere informazioni diagnostiche più precoci sul rischio di eccessiva perdita ossea (e quindi sul rischio di osteoporosi) attraverso il dosaggio ematico/urinario dei markers metabolici di riassorbimento osseo (come i frammenti azoto- e carbonio-terminali N-Tx /C-Tx e i frammenti piridinolinici del collagene) e di quelli di osteoformazione (come la fosfatasi alcalina-isoenzima osseo, l'osteocalcina, il propeptide

amino-terminale del collagene di tipo 1 - PINP). Il dosaggio di questi markers permette di monitorare istantaneamente il turnover in anticipo sul risultato finale della densità ossea, ottenendo anche informazioni sul deterioramento delle strutture collageniche e quindi sulla qualità ossea (18, 19). Diversi studi hanno infatti dimostrato l'efficace potere predittivo dei markers ossei nei confronti della futura perdita ossea (20). La valutazione dei markers consente, tra l'altro, di ottenere informazioni precoci sull'efficacia della terapia osteoprotettiva (21-23).

Il fattore ormonale svolge un ruolo importante nella perdita ossea durante la transizione perimenopausale (24), ma altri fattori (25) possono sovrapporsi svolgendo un effetto favorente aggiuntivo (Tabella 2). Tra questi fattori particolare menzione va riservata sia alla carenza alimentare o da sintesi endogena della Vitamina D sia alla carenza di calcio per deficit dell'apporto alimentare o dell'assorbimento intestinale. In tali condizioni può realizzarsi nell'organismo un iperparatiroidismo (secondario) a finalità di compenso per l'omeostasi calcica nei confronti della tendenziale ipocalcemia, situazione di rischio per le funzioni fisiologiche circolatorie e nervose. L'iperparatiroidismo diviene così responsabile di sequestro di calcio a livello scheletrico (soprattutto nella componente corticale) al fine di riportare verso la norma i livelli calcemici. Tale sequestro va ad aggiungersi alla perdita ossea prevalentemente trabecolare già preesistente, legata

all'aumentato riassorbimento osseo scatenato dalla carenza estrogenica. Tutto ciò può aggravare una pregressa osteopenia o osteoporosi. Questo fenomeno è presente in prevalenza nella menopausa avanzata (dopo i 60 anni di età), è alla base del processo osteoporotico senile ma può a volte presentarsi prima. Una eccessiva perdita ossea per l'età può essere sospettata in presenza di un valore eccessivamente negativo (eguale o inferiore a -2.0) dello Z-score, un altro indicatore densitometrico di rischio che fornisce informazioni sulla densità ossea in relazione all'età del paziente. La perdita ossea perimenopausale è un importante fattore di rischio osteoporotico soprattutto nei casi in cui la donna giunga alla perimenopausa già con un patrimonio osseo deficitario. In queste condizioni, con perdite ossee annue che possono arrivare anche fino al 4-5% e che possono perdurare fino a 5 anni dalla menopausa, può configurarsi il rischio concreto di andare incontro a una situazione di



eccessiva fragilità scheletrica e di frattura già nella postmenopausa iniziale (26, 27).

Perimenopausa e rischio di frattura

I costi elevati, individuali e sociali, dell'osteoporosi sono legati alla comparsa della frattura, la più temibile manifestazione clinica tardiva della malattia. I distretti scheletrici più interessati dalle fratture nell'osteoporosi postmenopausale sono la colonna vertebrale e il femore prossimale, a causa della loro particolare ricchezza in componente ossea trabecolare particolarmente sensibile alle conseguenze metaboliche negative della carenza estrogenica. Di norma il processo osteoporotico tende ad evidenziarsi clinicamente con la frattura in età più avanzata rispetto alla fase perimenopausale, anche se è proprio in quest'ultima fase (e nei primi anni della menopausa) che si preparano le condizioni per la realizzazione dell'osteoporosi (27). Nonostante la bassa densità ossea e l'età siano i principali predittori del rischio di frattura, altri fattori, indipendenti dalla densità, possono svolgere un ruolo importante nella genesi della frattura (Tabella 3) (28-31).

Un elevato rischio di frattura infatti può essere presente anche in assenza di osteoporosi diagnosticata sulla base dei criteri densitometrici dell'OMS. Questo è stato definitivamente confermato dagli studi Rotterdam e NORA (32, 33) da cui si evidenzia che oltre la metà delle fratture "osteoporotiche" (da minimo trauma) si realizza in assenza di

Tabella 3. Fattori (scheletrici e non scheletrici) di rischio di frattura.

<p>A. Fattori scheletrici:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fattori genetici • Familiarità per fratture da minimo trauma * • Bassa densità ossea (in particolare per valori di T-score inferiori a -2,5) • Menopausa precoce (età inferiore a 45 anni) • Periodi prolungati di amenorrea con ipoestrogenismo in età fertile • Pregresse fratture da minimo trauma * • Costituzione fragile • Basso indice di massa corporea (BMI < 19) * • Uso corrente di cortisonici * • Artrite reumatoide * • Malattie interferenti con il metabolismo scheletrico • Elevato turnover osseo (elevati livelli di marker di riassorbimento)
<p>B. Fattori non scheletrici:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Età (in particolare > 65 anni) • Propensione a cadere • Uso di medicinali o sostanze in grado di favorire instabilità posturale • Patologie neurologiche responsabili di alterata visione/propriocezione • Uso corrente di fumo * • Uso corrente di alcool * • Inattività fisica

* principali fattori di rischio di frattura indipendenti dalla densità ossea identificati dall'OMS (25).

osteoporosi diagnosticata alla densitometria. Quindi, per una valutazione corretta del rischio di frattura devono essere analizzati oltre alla densità ossea anche altri fattori di rischio, scheletrici e non, in primo luogo quelli indipendenti dalla densità (Tabella 2). Questo approccio non solo permette una stima più accurata del rischio, ma consente anche l'analisi delle componenti che lo hanno generato rendendo possibile attuare una strategia terapeutica e comportamentale mirata e più appropriata (25, 34, 35). Infatti, un rischio di frattura correlato soprattutto a una bassa densità ossea richiederà l'inizio di un trattamento osteoprotettivo, accanto a norme comportamentali finalizzate a ridurre il rischio di ulteriore perdita ossea e di cadute/traumi. Al contrario, un rischio di frattura correlato prevalentemente all'età, alla familiarità o ad altri fattori potrà comportare l'attuazione solo di norme comportamentali e un follow-up più ravvicinato.

Il dosaggio dei markers urinari ed ematici del metabolismo osseo (in particolare del riassorbimento, come CT-x e NT-x) può essere di utilità anche nella valutazione del rischio di frattura, essendo stato dimostrato che il loro livello è correlato in modo significativo, e indipendente dalla densità ossea, all'incidenza delle fratture (Tabella 4) (36, 37).

Tabella 4. Livello urinario/ematico di cut-off dei principali markers metabolici di riassorbimento osseo al di sopra del quale è dimostrato un elevato rischio di frattura (36, 37).

Marker	Livello
DPD (urina: nmol/mmol · Cr)	7.6
NTX (urina: nmol BCE/mmol · Cr)	54.3
NTX (siero: nmol BCE/l)	16.5
CTX (urina: µg/mmol · Cr)	301.4

BCE: Bone Collagen Equivalent; Cr: Creatinina

Approccio diagnostico-terapeutico

La transizione perimenopausale e i primi 4-5 anni dalla menopausa rappresentano quindi per la donna un momento di particolare rischio di perdita ossea. Questa è una fase idonea per attuare una diagnostica preventiva precoce dell'osteoporosi sia attraverso la valutazione anamnestica dei fattori di rischio osteoporotico che eventualmente mediante l'analisi del patrimonio osseo esistente (densità ossea) prima che questo venga irrimediabilmente perso negli anni successivi alla menopausa. Un approccio diagnostico-terapeutico appropriato dovrebbe prevedere sostanzialmente 2 tappe:

- a) l'identificazione, quanto più precoce possibile, delle donne a maggior rischio di osteoporosi attraverso l'esame clinico dei fattori di rischio per perdita ossea (Tabella 3): l'individuazione di tali fattori permette, tra l'altro, di mettere già in atto misure correttive (quando possibile) e anche di selezionare i soggetti da sottoporre prioritariamente a indagine densitometrica DXA vertebrale/femorale;
- b) valutazione della densità ossea e del rischio di frattura consentono poi di stabilire una strategia terapeutica e di counselling appropriate.

In generale, la decisione terapeutica prevede come possibili scelte terapeutiche la prescrizione di estrogeni, farmaci osteoprotettivi specifici (bisfosfonati, raloxifene, ranelato di stronzio) o altri preparati ormonali (come la teriparatide e la vitamina D). La scelta terapeutica

deve tenere conto della reale documentata efficacia osteoprotettiva del farmaco o ormone in relazione all'obiettivo terapeutico da perseguire nel paziente (mantenimento/aumento della massa ossea o anche riduzione del rischio di frattura in relazione al grado di lesione).

Infine, alcune osservazioni per la scelta terapeutica osteoprotettiva durante la transizione perimenopausale:

a) Terapia ormonale estro-progestinica. Questa è da prendere in considerazione soprattutto nei casi di concomitante presenza di sintomatologia climaterica particolarmente frequente durante la transizione perimenopausale (38). Nel caso che la decisione terapeutica ricada sulla terapia estro-progestinica utilizzare preferibilmente preparati con azione ovariostatica-contraccettiva e non solo sostitutiva (Terapia Ormonale Sostitutiva – TOS). Nella transizione perimenopausale, fase caratterizzata da spiccata e imprevedibile instabilità ovarica, la TOS non è in grado di stabilizzare l'attività endocrina dell'ovaio e può al contrario favorire, nei momenti di maggior produzione estrogenica dell'ovaio, una troppo elevata presenza di estrogeni con rischio di eccessiva stimolazione endometriale e mammaria; inoltre, la TOS non è in grado di assicurare protezione contraccettiva, al contrario degli estroprogestinici contraccettivi. Optare preferibilmente per preparati estroprogestinici “non orali” che consentono di minimizzare il rischio trombotico (già di per sé elevato in questa fascia di età) favorito dall'elevato impatto metabolico epatico degli estro-progestinici orali. La via non orale, infatti, evita l'impatto metabolico epatico sui fattori della coagulazione ed infiammatori (39, 40) elemento chiave del rischio trombotico. La somministrazione di etinilestradiolo, attraverso “anello vaginale” assicura livelli non troppo elevati e più costanti di estrogeni, rispetto sia alla via orale sia a quella transdermica con cerotto contraccettivo (41). Nella Tabella 5 sono riassunti tutti i vantaggi derivati dall'uso in perimenopausa di preparati estroprogestinici ad azione ovariostatica-contraccettiva.

Tabella 5. Vantaggi dell'uso degli estroprogestinici ad azione ovariostatica in perimenopausa (42-45).

1. Controllo del ciclo:
 - Regolarizzazione del ritmo
 - Diminuzione della quantità dei flussi
 - Diminuzione delle algie pelviche a carattere funzionale
 - Diminuzione dei sintomi premenstruali
2. Azione contraccettiva
3. Attenuazione della sintomatologia climaterica perimenopausale (come vampate di calore/sudorazioni/palpitazioni)
4. Prevenzione della stimolazione endometriale e dell'iperplasia
5. Diminuzione del rischio di ca endometriale ed ovarico
6. Mantenimento della densità ossea
7. Diminuzione del rischio di malattia pelvica
8. Riduzione dell'incidenza delle patologie mammarie benigne

La dose efficace osteoprotettiva dell'etinilestradiolo non è ancora ben stabilita per la mancanza di studi prospettici controllati (46), anche se alcune evidenze, non recenti, sembrano avvalorare l'efficacia osteoprotettiva degli estroprogestinici orali a basso dosaggio contenenti 20 mcg/die di etinilestradiolo (47), mentre altri dati indicano l'effi-

cacia osteoprotettiva solo per dosi orali di etinilestradiolo superiori a 20 mcg/die (48, 49); dosi di 15 mcg/die somministrate attraverso anello vaginale sembrano egualmente assicurare il mantenimento della massa ossea in premenopausa (50); le pillole contenenti solo progestinico (cosiddetta “minipillola”) non avrebbero effetto osteoprotettivo (51). Infine, è da rammentare che la sorveglianza senologica (con mammografia/ecografia annuale) va sempre regolarmente effettuata in caso di prescrizione estroprogestinica.

- b) Altri farmaci osteoprotettivi e preparati ormonali. Nel caso la scelta ricada su farmaci osteoprotettivi specifici (come bisfosfonati, ranelato di stronzio, raloxifene) considerare sempre il loro possibile rischio teratogeno ed attuare una efficace protezione contraccettiva fino al termine della fase perimenopausale. Nel caso sia documentato un concomitante iperparatiroidismo secondario (da ipovitaminosi D o da deficit di calcio o suo assorbimento intestinale) è autorizzata la prescrizione di dosi terapeutiche di calcio integrate da colecalciferolo; i preparati di vitamina D semiattivi e attivi (25-idrossicolecalciferolo/calcifediolo e 1,25-diidrossicolecalciferolo/calcitriolo) andrebbero prescritti solo dopo aver accertato l'esistenza di bassi livelli ematici di vitamina D (al di sotto dei 30 ng/ml). La prescrizione della teriparatide è riservata ai casi gravi di osteoporosi vertebrale in presenza di frattura (non frequenti in perimenopausa e in postmenopausa iniziale) o allorquando gli altri farmaci osteoprotettivi non hanno dimostrato effetto sul mantenimento/aumento della densità ossea. L'utilizzo del raloxifene in perimenopausa non ha documentazione validata e alcuni dati indicano addirittura un effetto osteoprotettivo negativo (52). Il suo utilizzo in questa fase non appare quindi opportuno, anche per l'effetto favorente le vampate, sintomo particolarmente frequente nella transizione perimenopausale;
- c) La dose, la scelta e la durata della terapia osteoprotettiva. Dose e scelta del preparato devono tenere conto degli obiettivi terapeutici. La dose deve essere sempre quella “minima efficace”. Dose e scelta devono comunque sempre tenere conto dell'obiettivo da raggiungere nel paziente (mantenimento/aumento della densità ossea nelle donne in cui sia necessario attuare solo una “prevenzione attiva ormonale/farmacologica”, riduzione del rischio di frattura nelle donne osteoporotiche con elevato rischio, con o senza frattura, in cui è necessaria attuare una “terapia” dell'osteoporosi). La durata del trattamento osteoprotettivo (esso sia ormonale o farmacologico) è di norma a lungo-termine e per questo motivo dovranno sempre essere accuratamente considerate le controindicazioni ed i possibili effetti collaterali che ogni farmaco/ormone può avere. Gli effetti collaterali, sempre possibili con qualsiasi ormone o farmaco, vanno minimizzati non solo con l'uso delle minori dosi efficaci, ma anche attraverso un'accurata valutazione del rischio terapeutico individuale sulla scorta dei dati anamnestici su possibili controindicazioni;
- d) L'apporto alimentare di calcio. Questo deve essere adeguato all'età e va sempre verificato (sia nelle donne sane che in quelle osteoporotiche) ed eventualmente corretto attraverso idonei consigli nutrizionali o con l'utilizzazione di integratori alimentari nei casi di intolleranze nutrizionali (ricordare che estroprogestinici e farmaci hanno ridotta efficacia osteoprotettiva se non è assicurato un introito adeguato di calcio);
- e) Norme comportamentali e di stile di vita. Le norme finalizzate a ridurre o annullare i fattori di rischio favorenti la perdita ossea (“prevenzione primaria dell'osteoporosi” o cosiddetta “prevenzione passiva”), devono essere prescritte a tutte le donne, sane o osteoporotiche. Le norme comportamentali tese a ridurre il rischio di traumi/cadute (e quindi di frattura) sono invece da prescrivere nelle donne in cui sia stata verificata la presenza di un rischio di frattura significativo.

BIBLIOGRAFIA

1. Soules MR, Sherman S, Parrott E et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril* 2001; 76: 874-78
2. Lerner UH. Bone Remodeling in Post-menopausal Osteoporosis. *J Dent Res* 2006; 85: 584-95.
3. Gallagher JC, Riggs BL, DeLuca HF. Effect of estrogen on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 1359-64.
4. Pansini F, Bettocchi S Jr, Bergamini C et al. Influence of acute estrogenic withdrawal on blood calcitonin. *Gynecol Obstet Invest* 1984; 18, 21-6.
5. Pansini F, Bergamini A, Bellinazzi et al. Ovarian steroids modulate the action of calcitonin in women. *J Endocrinol* 1988; 116, 155-9.
6. Mauras N, Vieira NE, Yergey AL. Estrogen therapy enhances calcium absorption and retention and diminishes bone turnover in young girls with Turner's syndrome: a calcium kinetic study. *Metabolism* 1997; 46: 908-13.
7. Draper CR, Dick IM, Prince RL. The effect of estrogen deficiency on calcium balance in mature rats. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 325-28.
8. Albright F, Blomberg E, Smith PA. Post-menopausal osteoporosis. *Trans Assoc Am Physicians* 1940; 55: 298-305.
9. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115: 3318-25.
10. Boyce BF and Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Research & Therapy* 2007, 9 (Suppl 1): S1 (doi:10.1186/ar2165) Available online <http://arthritis-research.com/content/9/S1/S1>.
11. McLung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354: 821-31
12. Lee K, Jessop H, Suswillo R et al. Endocrinology: bone adaptation requires oestrogen receptor-alpha. *Nature* 2003; 424, 389.
13. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 177-84.
14. Sun L, Peng Y, Allison C, Sharrow et al. FSH Directly Regulates Bone Mass. *Cell* 2006; 125, 247-60.
15. Sowers MR, Janausch M, McConnell D et al. Hormone predictors of bone mineral density changes during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 1261-67.
16. Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multi-ethnic cohort of women. *Clin Endocrinol Metab On line advanced publication*, Dec 2007.
17. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. WHO technical report series 1994; 843: 1-129.
18. Pansini F, Bonaccorsi G, Calisesi M et al. Evaluation of bone metabolic markers as indicators of osteopenia in climacteric women. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 33, 231-35.
19. Parfitt, A. M., Villanueva, A. R., Foldes, J. et al. Relations between histologic indices of bone formation: implications for the pathogenesis of spinal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 466-73.
20. Ebeling PR, Atley LM, Guthrie JR et al. Bone turnover markers and bone density across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 1996 81: 3366-71.
21. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover. Part II: clinical applications in the management of osteoporosis. *Clin Biochem Rev* 2006; 27: 123-38
22. Kleerekoper M, Camacho P. Monitoring osteoporosis therapy. Editorial. *Clinical Chemistry* 2005; 51: 2227-28.
23. Kim SW, Park DJ, Park KS et al. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict bone mineral density to antiresorptive therapy in Korean postmenopausal women with osteoporosis. *Endocrine Journal* 2005; 52: 667-74.
24. Recker R, Lappe J, Davies K, Heaney R. Characterization of perimenopausal bone loss: a prospective study. *J Bone Miner Res*. 2001; 16: 2365-66.
25. Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 16: 581-89.
26. Sirola J, Kröger H, Honkanen R et al. OSTPRE Study Group. Factors affecting bone loss around menopause in women without HRT: a prospective study. *Maturitas* 2003; 45: 159-67.
27. Pansini F, Bagni B, Bonaccorsi G et al. Oophorectomy and spine bone density: evidence of a higher rate of bone loss in surgical compared with spontaneous menopause. *Menopause* 1995; 2: 109-15.
28. NIH Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-50.
29. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-95.
30. Pansini F. State of Art on Postmenopausal Osteoporosis. *Riv It. Ginec. Ost.* 2005; 5/6: 228-35.
31. Pansini F, Bonaccorsi G. Aggiornamento in tema di osteoporosi postmenopausale. *Ginecorama* 2007; 6: 4-10.
32. Schuit SC, van der Klift M, Weel AE et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34: 195-202.
33. Siris ES, Brenneman SK, Barrett-Connor E et al. The effect of age and bone mineral density on the absolute, excess, and relative risk of fracture in postmenopausal women aged 50-99: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int* 2006; 17: 565-74.
34. Kanis JA, Johnell O, Oden A et al. Risk of Hip Fracture Derived from Relative Risks: An Analysis Applied to the Population of Sweden. *Osteoporos Int* 2002; 11: 120-27.
35. From T-score to fracture risk. New BMD recommendations address diagnostic challenges. *Osteoporosis Canada. Fall 2005, Vol. 9 no. 3.*
36. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1531-38.
37. Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H, et al. Committee on the Guidelines for the Use of Biochemical Markers of Bone Turnover in Osteoporosis Japan Osteoporosis Society. Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004). *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 97-104.
38. Pansini F, Albertazzi P, Bonaccorsi G et al. The menopausal transition: a dynamic approach to the pathogenesis of neurovegetative complaints. *Eur J Obstet & Gynecol and Reprod Biol* 1994; 57: 103-9.

39. Ropponen A, Aittomaki K, Tikkanen MJ et al. Levels of Serum C-Reactive Protein during Oral and Transdermal Estradiol in Postmenopausal Women with and without a History of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 142-46.
40. Lewandowski KC, Komorowski J, Mikhalidis DP et al. Effects of Hormone Replacement Therapy Type and Route of Administration on Plasma Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3123-30.
41. M.W. van den Heuvel et al. Comparison of ethinyl estradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception* 2005; 72: 168-74.
42. Connell EB. Rational use of oral contraceptives in the perimenopausal woman. *J Reprod Med* 1993; 38: 1036-40.
43. Shaaban MM. The perimenopause and contraception. *Maturitas* 1996; 23: 181-92.
44. Van Winter JT, Bernard ME. Oral contraceptive use during the perimenopausal years. *Am Fam Physician* 1998; 58: 1373-7.
45. Sulak PJ. The perimenopause: a critical time in a woman's life. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1996; 41: 85-9.
46. Liu SL, CM Lebrun CM. Effect of oral contraceptives and hormone replacement therapy on bone mineral density in premenopausal and perimenopausal women: a systematic review. *British Journal of Sports Medicine* 2006; 40: 11-24.
47. Gambacciani M, Spinetti A, Taponeco F et al. Longitudinal Evaluation of Perimenopausal Vertebral Bone Loss: Effects of a Low-Dose Oral Contraceptive Preparation on Bone Mineral Density and Metabolism. *Obstetrics & Gynecology* 1994; 83: 392-96.
48. Kuohung W, Borgata L, Stubblefield P. Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence-based analysis. *Contraception* 2000; 61: 77-82.
49. De Cherney A. Bone-sparing properties of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 15-20.
50. Massai R, Mäkäräinen L, Kuukankorpi A, Klipping C, Duijkers I, Dieben T. The combined contraceptive vaginal ring and bone mineral density in healthy pre-menopausal women. *Hum Reprod* 2005; 20: 2764-8.
51. Banks E, Berrington A, Casabonne D. Overview of the relationship between use of progestogen-only contraceptives and bone mineral density. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2001; 108: 1214-21.
52. Eng-Wong J, Reynolds JC, Venzon D et al. Effect of raloxifene on bone mineral density in premenopausal women at increased risk of breast cancer. *J Clin Endocrin Metab*. First published ahead of print July 25, 2006 as doi: 10.12.