

# Che cos'è la salute dell'osso e perché è importante averne cura



**Prof. Francesco Bertoldo**

Malattie del metabolismo minerale e scheletrico  
Dipartimento di Medicina  
Università di Verona

**Giario Conti intervista Francesco Bertoldo, esperto delle malattie del metabolismo scheletrico, che approfondisce un problema spesso trascurato, che può subentrare specialmente in pazienti in cura con l'ormonoterapia.**



**N**ell'intervista emerge come la fragilità scheletrica sia una conseguenza frequente dell'ormonoterapia con importanti conseguenze non solo sull'autonomia e qualità di vita del paziente, ma in alcuni casi, come per la frattura di femore, anche sulla sopravvivenza. Esistono inoltre crescenti evidenze che la situazione scheletrica indotta dalla terapia ormonale possa facilitare, oltre la fragilità, anche l'annidamento di cellule neoplastiche nel tessuto osseo.

D'altra parte oggi si dispone di metodiche diagnostiche e di terapie specifiche per l'osso che permettono di evitare l'indebolimento dello scheletro e promettono vantaggi anche nel controllo dell'estensione della malattia neoplastica prostatica alle ossa.

**Prof. Bertoldo, da qualche tempo si legge e si sente parlare**

**di "salute dell'osso". Che cosa si intende con questo termine ?**

Per "salute dell'osso" s'intende oggi la preservazione delle caratteristiche di qualità e quantità indispensabili al tessuto osseo al fine di garantire la sua resistenza alla frattura. Il concetto di "salute del tessuto osseo" acquista, in alcune condizioni - come nei soggetti con tumore della prostata e della mammella - anche una valenza più profonda e complessa. Infatti, in queste malattie, per effetto anche dei trattamenti associati a esse, si determina un'accelerazione della "normale" perdita di tessuto osseo che oltre a determinare fragilità crea una condizione favorevole alla propagazione della malattia proprio al tessuto osseo, che diventa un "serbatoio" in cui le cellule della neoplasia possono rimanere per anni e dare in seguito una ripresa della malattia neoplastica.

L'aspetto saliente del coinvolgimento dello scheletro nel soggetto che carcinoma della prostata è la perdita di massa ossea definita come osteoporosi. L'osteoporosi - ovvero una condizione di fragilità scheletrica per cui si verificano fratture per traumi modesti o in corso alle comuni attività quotidiane (per esempio sollevare un piccolo peso) - non è una patologia che colpisce solamente le donne dopo la menopausa. Anche nel maschio, dopo i 55-60 anni, comincia un processo d'invecchiamento dello scheletro che porta a perdere massa ossea e al deterioramento della qualità del tessuto osseo. Entrambi questi fattori determinano fragilità per cui, anche l'uomo, va incontro dopo i 60 anni al rischio di fratture scheletriche soprattutto a carico del polso, delle vertebre e del femore.

Le fratture da osteoporosi sono gravate da un'importante serie di conseguenze, come perdita di autonomia,

invalidità, senso di insicurezza, fino a un elevato rischio di mortalità (circa doppia rispetto a quanto avviene nella donna di pari età). Poiché, nel pensare comune - anche in ambito medico - nel maschio non ci sarebbe il rischio di sviluppare osteoporosi, non vi è di conseguenza alcuna attenzione nella prevenzione o nella promozione di controlli clinici, fino ad arrivare al paradosso che anche in occasione di una frattura francamente da osteoporosi, essa non sia riconosciuta come conseguenza dell'osteoporosi stessa.

Vi sono numerosi studi che denunciano come nella larga maggioranza dei pazienti (maschi e femmine) dimessi dagli ospedali europei (compresi quelli italiani) per una frattura di femore, non solo non venga formulata la diagnosi di osteoporosi, ma non venga consigliato nessun controllo specifico e nessuna terapia per prevenire ulteriori fratture. È quindi importante sensibilizzare a questo problema anche la popolazione maschile.

Nel corso dell'invecchiamento (dai 50 anni in poi) numerosi fattori possono intervenire nell'accentuare e aggravare la perdita di massa ossea legata all'età. Spesso sono la conseguenza di patologie importanti che determinano immobilizzazione o l'uso di alcuni farmaci come il cortisone o gli anticonvulsivanti.

Ma vi sono molto più spesso condizioni più insidiose in quanto da un lato non configurano una vera e propria malattia e dall'altro non si manifestano con sintomi o disturbi evidenti per cui agiscono negativamente sullo scheletro per molti anni. La più diffusa e importante è la carenza di vitamina D e di calcio nella dieta che colpisce circa il 60% dei soggetti oltre i 50 anni.

Il 90% del nostro fabbisogno di vitamina D è prodotta dalla cute per effetto dei raggi solari. Per produrne adeguatamente, bisognerebbe esporsi regolarmente al sole 2-3 ore al giorno (viso, braccia e dorso).

Tuttavia, per lo stile di vita occidentale e urbano, per la non sufficiente in-

clinazione dei raggi solari sull'Italia e per il fatto che la cute, dopo i 60 anni, perde progressivamente la capacità di sintetizzare vitamina D - anche se esposta al sole - si è creata una vera epidemia di deficit di vitamina D.

Per il calcio, nella dieta il fabbisogno è di circa 1000 mg/al giorno e i cibi che ne sono maggiormente ricchi sono i derivati del latte. Anche in questo caso ci troviamo di fronte ad una progressiva riduzione dell'introito di calcio proprio quando ne servirebbe di più per diversi motivi, come l'attenzione per l'ipercolesterolemia, per il controllo del peso, per intolleranza al lattosio. Da segnalare, inoltre, che spesso lo sforzo di normalizzare il contenuto di calcio nella dieta viene vanificato dalla concomitante carenza di vitamina D che ne impedisce un adeguato assorbimento.

#### **Perché nel paziente affetto da carcinoma prostatico e sottoposto a terapie ormonali lo scheletro è maggiormente a rischio?**

Nel carcinoma della prostata in fase avanzata (ma anche nei soggetti ad alto rischio sottoposti a radioterapia) il caposaldo del trattamento è il cosiddetto blocco ormonale androgenico. In pratica viene azzerato il livello di androgeni nell'organismo al fine di inibire la crescita del tessuto tumorale della prostata. Ciò si è dimostrato la terapia più efficace per controllare la malattia per lungo tempo.

La soppressione del livello di androgeni nel maschio determina un quadro del tutto simile alla menopausa della femmina, con alcune conseguenze.

Tra queste la più importante è l'accelerazione e l'amplificazione delle alterazioni sia della qualità sia della

quantità, sopra descritte a carico del tessuto osseo, comunemente legate all'invecchiamento. La massa ossea viene persa a un ritmo del 3-4% circa all'anno e rapidamente si sovverte la microarchitettura del tessuto osseo sia a livello vertebrale che delle ossa lunghe (omero, femore, polso).

Per l'effetto combinato negativo di questi due elementi, già dopo uno o due anni dall'inizio della terapia ormonale aumenta significativamente il rischio di fratture, che cresce esponenzialmente con il tempo e con il numero di somministrazioni dei farmaci per il blocco ormonale. Va

notato che le fratture non sempre danno segno di sé. Infatti, mentre una frattura di un polso o di un femore sono molto dolorose e invalidanti e portano inevitabilmente il soggetto a rivolgersi al medico, quelle vertebrali nella maggioranza dei

casi sono totalmente silenti oppure presentano sintomi molto vaghi (una modesta dolenzia alla colonna vertebrale) che vengono generalmente attribuiti al patologia artrosica.

Ad allontanare il sospetto di una frattura contribuisce il fatto che spesso non vi è un vero e proprio trauma ma è sufficiente un piccolo sforzo come sollevare un peso o svolgere un'attività domestica comune. Spesso l'unico segnale è il calo di uno - due centimetri di altezza.

L'impatto della terapia ormonale antiandrogenica sull'osso, pur essendo quasi inevitabile determinerà conseguenze diverse tra i pazienti in base alle condizioni di partenza del soggetto, ovvero all'età, alla presenza, o meno, di deficit di vitamina D, al proprio patrimonio di massa ossea e così via.

#### **Che cosa è possibile fare per prevenire gli effetti negativi**

**Il 90% del nostro fabbisogno di vitamina D è prodotto dalla cute per effetto dei raggi solari**

### delle terapie per il carcinoma prostatico e ridurre il rischio di fratture in caso di lesioni allo scheletro?

Considerando l'efficacia della terapia ormonale soppressiva nel paziente con carcinoma della prostata in fase avanzata o come terapia di supporto nei pazienti ad alto rischio dopo trattamento locale radioterapico non è mai da considerare la sospensione o la rinuncia a tale terapia solo per il rischio di conseguenze sullo scheletro. Queste vanno gestite e oggi vi sono tutte le potenzialità per farlo.

Innanzitutto va valutata la condizione dello scheletro sia all'inizio che in corso di terapia ormonale antiandrogenica. L'approccio più corretto è di "misurare" la propria massa ossea mediante un esame semplice e non invasivo quale la densitometria ossea, che da un'idea abbastanza precisa della quantità di tessuto osseo mineralizzato. Ciò, spesso, non è sufficiente in quanto le alterazioni della qualità non vengono adeguatamente rilevate dalla densitometria. In questo caso alcuni semplici esami del sangue ci permetteranno di dosare degli indicatori del turnover osseo, ovvero dei parametri che ci danno precise indicazioni sulla velocità con cui si perde massa ossea, sulle alterazioni della qualità dell'osso e, se abbinati al dato densitometrico, anche sul rischio di frattura. Andrà poi valutato il livello di vitamina D, per poterlo normalizzare anche in previsione di una terapia osteoprotettiva. Infine, attenta revisione di radiografie della colonna vertebrale – o fatte ad hoc se necessario – permetteranno di identificare anche modestissime modificazioni di altezza dei corpi vertebrali, le cosiddette fratture morfometriche, che sono il miglior indicatore possibile di un futuro rischio fratturativo.

Una volta definito il "quadro" della condizione di salute dello scheletro, qualora il profilo di rischio di frattura sia già presente o si presenti



in corso di trattamento ormonale antiandrogenico vi è la possibilità di intervenire farmacologicamente in maniera molto efficace. Caposaldo, come già accennato, di qualunque approccio terapeutico sul tessuto osseo è che vi sia un'adeguata supplementazione con vitamina D, pena un risultato incompleto e parziale della terapia per l'osso. Vi sono sostanzialmente due classi di farmaci utili in questo ambito: i bisfosfonati e il denosumab.

I bisfosfonati sono farmaci molto noti e ampiamente utilizzati in diverse forme di osteoporosi in menopausa, da cortisone e nell'uomo. Contrariamente a quanto si pensa comunemente, la massa ossea persa può venire parzialmente recuperata ma l'obbiettivo della cura non sarà la normalizzazione dell'esame densitometrico bensì la riduzione del rischio di frattura. I bisfosfonati si possono assumere per bocca a frequenza settimanale (alendronato e risedronato) o per via endovenosa (acido zoledronico) a cadenza semestrale o annuale.

Il denosumab è un farmaco da poco registrato in Italia. È un farmaco cosiddetto biologico, ovvero è un anticorpo che neutralizza un importante attivatore degli osteoclasti, cioè le cellule deputate alla distruzione del tessuto osseo. Questo farmaco è estremamente efficace sia nel determinare importanti incrementi della massa ossea e sia una signifi-

cativa riduzione del rischio di frattura proprio nei pazienti con carcinoma della prostata trattati con blocco ormonale. L'assunzione del farmaco, prescrivibile in ambito specialistico, è relativamente semplice per il paziente (una somministrazione sottocute ogni 6 mesi). Come sopra descritto, la conservazione di una buona salute dell'osso previene alcune complicanze della terapia ormonale nel paziente con carcinoma della prostata, in particolare le fratture scheletriche.

Si è visto, tuttavia, che l'osso con alto turnover (cioè con un rimodellamento molto veloce) rappresenta un bersaglio anche per le cellule neoplastiche che vanno a colonizzarlo con particolare preferenza. L'osso diventa pertanto un serbatoio di cellule neoplastiche che vengono mantenute a livello del midollo osseo per molto tempo attive e protette dalle terapie specifiche, per dare potenzialmente segno di sé anche dopo anni, con ripresa della malattia neoplastica. Questo aspetto è divenuto un obiettivo centrale quando si parla di salute dell'osso. La ricerca medica ha intuito che la correzione della anomalie del metabolismo del tessuto osseo che portano all'osteoporosi e alla fragilità può impedire, o ridurre, la colonizzazione del tessuto osseo da parte delle cellule neoplastiche, cogliendo un obiettivo terapeutico ancora più importante della salute dell'osso stesso.