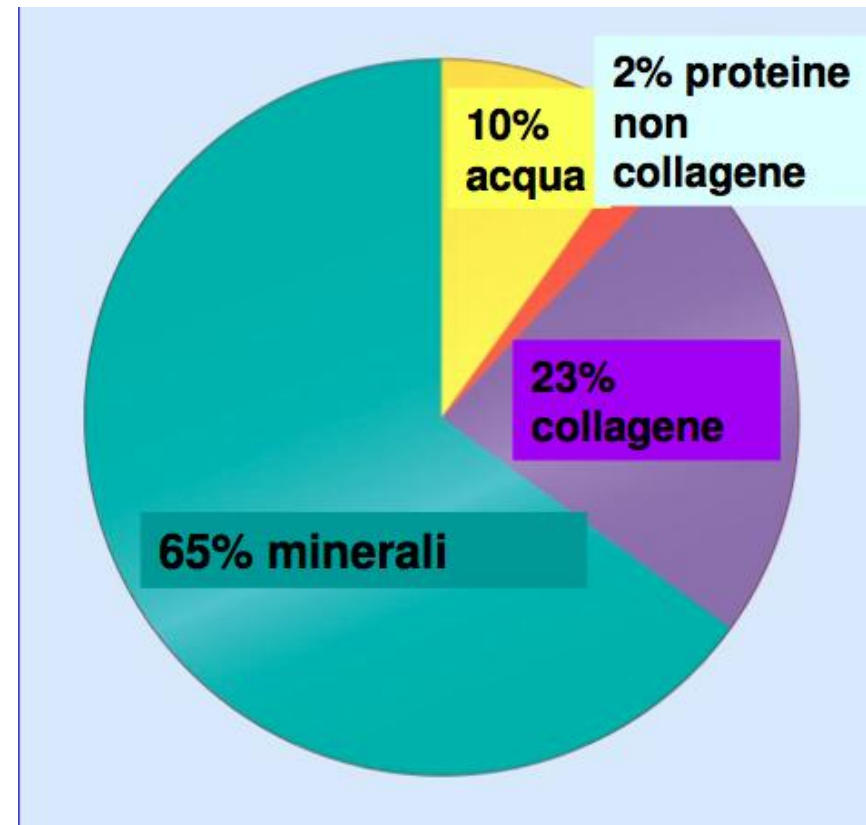


FARMACI ATTIVI SUL METABOLISMO OSSEO

TESSUTO OSSEO

- Forma specializzata di tessuto connettivo con mineralizzazione della ECM.
- Matrice organica (osteoide) costituita da collagene tipo I, proteoglicani, proteine non collagene (Osteopontina, Osteocalcina).
- Matrice inorganica (minerale) costituita da cristalli di idrossiapatite (calcio e fosfato).



COMPONENTE CELLULARE

- **Cellule osteoprogenitrici**: staminali mesenchimali (periostio, endostio) generalmente inattive. Si attivano durante l'accrescimento dell'osso o se richiesta neoformazione o riparazione.
- **Osteoblasti**: cellule attive, sintetizzano parte organica della matrice (osteoidi) e attivano la mineralizzazione.
- **Osteociti**: cellule mature, quiescenti, rimaste imprigionate dopo la mineralizzazione dell'osso. Mantengono il metabolismo tissutale.
- **Osteoclasti**: derivano dai monociti del sangue, distruggono l'osso. Coinvolti nei processi di rinnovamento e rimodellamento dell'osso.

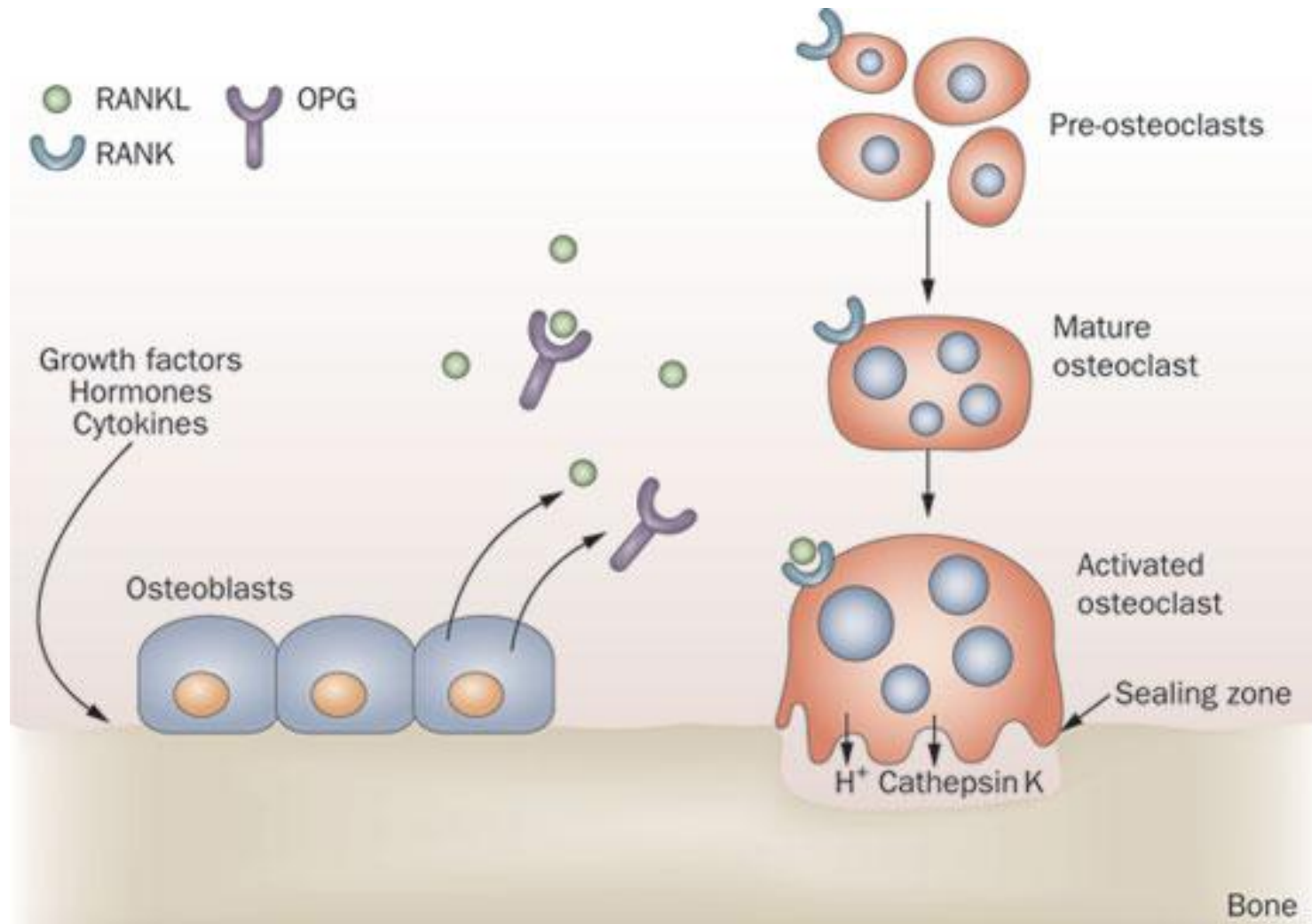
Caratteristiche fondamentali del tessuto osseo

- RIGIDITÀ
- FLESSIBILITÀ
- RESISTENZA
- LEGGEREZZA



È un tessuto dinamico che si rimodella costantemente durante tutto l'arco della vita.

sistema RANK – RANKL- Osteoprotegerina

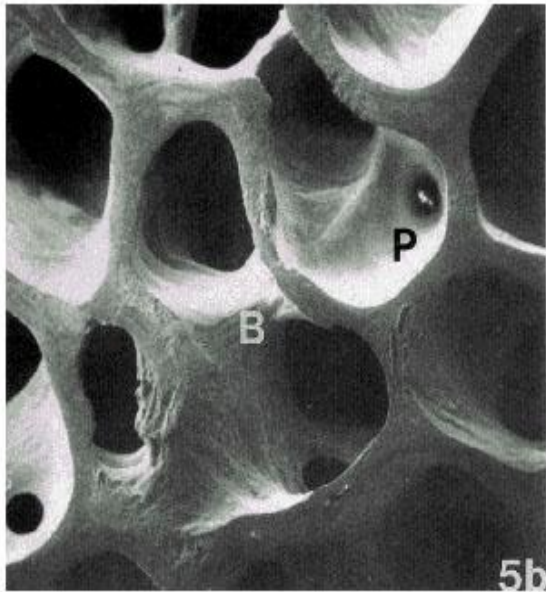


osteoporosi

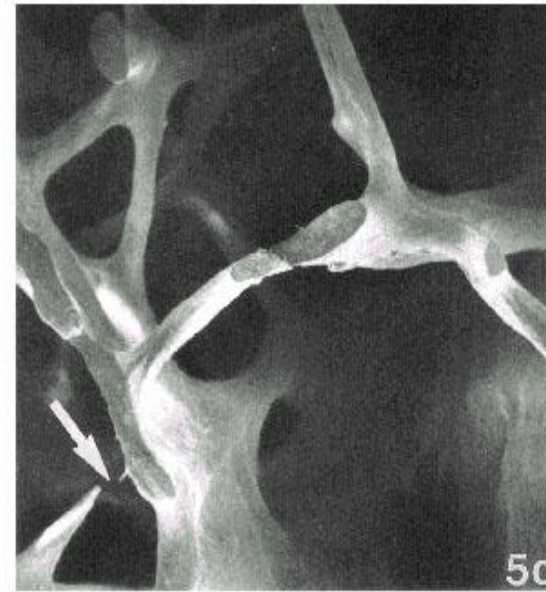
L'osteoporosi è una malattia sistemica ad eziologia multifattoriale caratterizzata da una ridotta massa ossea, con deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo, che conduce ad un'umentata fragilità con conseguente aumento del rischio di frattura

Normal & Osteoporotic Bone Architecture

Normal Bone



Osteoporotic Bone



Devastating Impact of Osteoporosis -1

- ✓ 1 out of 8 Europeans over the age of 50 will fracture their spines
- ✓ 3.5 billion euro/year in hospital healthcare alone
- ✓ Excludes outpatient and rehabilitation costs

Devastating Impact of Osteoporosis - 2

- ✓ 500,000 hospital bed nights/year
- ✓ Expected to double in the next 50 years with the ageing population
- ✓ In 1999, the healthcare cost for treating fractures associated with osteoporosis in both Europe and the United States was \$27,000 million

Relationship between bone mass measurements and risk of fractures

(numbers are the RR for fracture per SD decrease in the measurement)

Measurement site	Type of fracture			
	Hip	Vertebral	Forearm	All
Hip	2.4	1.9	1.4	1.6
Spine	1.5	1.9	1.5	1.5
Distal radius	1.5	1.7	1.7	1.4

Criteria WHO

Normale	T-score ≥ -1 o maggiore
Osteopenia	T-score compreso tra -1 e -2.5
Osteoporosi	T-score minore di -2.5
Osteoporosi stabilizzata	T-score minore di -2.5 + frattura

Classificazione dell'osteoporosi

Primitive

- Postmenopausale
- Senile
- Giovanile idiopatica
- Gravidica (?)

Classificazione dell'osteoporosi

Secondarie 1

➤ Cause farmacologiche

- Corticosteroidi
- Alcool
- Alluminio
- Anticonvulsivanti, Litio
- Chemioterapia/immunosoppressori
- Eparina

➤ Patologie endocrine

- Ipogonadismo
- Iperparatiroidismo
- Ipertiroidismo
- Ipercortisolismo

➤ Patologie renali

- Ipercalciuria
- Osteodistrofia renale
- Nefropatia da analgesici
- Acidosi tubulare
- Litiasi renale idiopatica

➤ Patologie gastrointestinali

- Malattie colestatiche
- Sindromi da malassorbimento (es. morbo celiaco, IBD)
- Nutrizione parenterale
- Gastrectomia subtotale

Classificazione dell'osteoporosi

● Secondarie 2

➤ Cause ematologiche/infettive

- Mastocitosi
- Mieloma, leucemia, linfoma
- Malattia di Gaucher
- AIDS
- Emocromatosi
- Talassemia

➤ Disordini del connettivo

- Spondilite anchilosante
- Omocistinuria
- Sindrome di Marfan
- Osteogenesi imperfetta
- Artrite reumatoide

➤ Osteomalacia

- Deficienza/resistenza Vit D
- Ipofosfatasia
- Ipofosfatemia

➤ Altro

- Amiloidosi
- Immobilizzazione
- Sclerosi multipla
- Porfiria
- Basso BMI
- Scoliosi idiopatica

FARMACI CHE STIMOLANO IL METABOLISMO OSSEO

- (Esercizio fisico)
- Calcio, Vitamina D3
- Calcitonina
- Estrogeni
- SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulator)
- Bifosfonati
- Anti-catepsina K
- PTH, Teriparatide
- Ranelato di Stronzio
- Anticorpi anti RankL
- Fluoruro
- Farmaci che interagiscono con il segnale Wnt/B-catenina
- Statine?

● AGENTI ANTIRIASSORBITIVI

- Vitamina D
- Calcitonina
- Estrogeni
- SERMs: Raloxifene (p.o.)
- Bisfosfonati: Alendronato (p.o.) Risedronato (p.o.) Ibandronato (p.o.; e.v.) Zoledronato (e.v.)

● AGENTI ANABOLICI

- Teriparatide (s.c.)
- PTH 1-84 (s.c.)

● AGENTI CON AZIONE DOPPIA SULL'OSSO

- Ranelato di stronzio

CALCIO E VITAMINA D

- Il fabbisogno quotidiano di calcio varia, a seconda di età e determinate condizioni, da 800 a 1500 mg/die.
- Negli anziani una supplementazione di calcio migliora la densità minerale ossea, sopprime il turnover osseo e riduce l'incidenza di fratture.
- L'efficacia è però maggiore quando somministrato in associazione con vitamina D.
- In caso di carenza di vitamina D debbono essere somministrati 300.000 – 1.000.000 UI nell'arco di 1-3 mesi con successiva dose giornaliera di mantenimento di 800 – 2000 UI in funzione di età, abitudini di vita e patologie concomitanti (livelli raccomandati >30 ng/ml).

VITAMINA D: AZIONI

- Incrementa il riassorbimento di Ca^{++} a livello dell'intestino tenue, ne aumenta la mobilizzazione dall'osso e riduce l'escrezione renale.
- Azione diretta sugli osteoblasti, che producono osteocalcina e IL-1.
- Provoca il reclutamento dei precursori degli osteoclasti verso i siti di riassorbimento e lo sviluppo delle funzioni degli osteoclasti maturi.

CALCITONINA

- Ormone polipeptidico, prodotto dalle cellule C tiroidee, in grado di aumentare la massa ossea e ridurre i rischi di frattura vertebrale interagendo direttamente con i recettori presenti sugli osteoclasti (rapida riduzione della loro superficie rugosa).
- Clinicamente è impiegata la calcitonina di salmone, più efficace di quella umana.
- Dose di 200 UI/die attraverso spray nasale (Studio PROOF): riduzione del 36% di nuove fratture vertebrali rispetto al placebo.

ESTROGENI

- **Riducono significativamente la perdita ossea accelerata (soprattutto trabecolare) che si verifica in menopausa.**
- **Il 17 β -estradiolo agisce sugli osteoblasti, riduce la produzione di IL-6 e stimola la sintesi di osteoprotegerina (interferendo col reclutamento degli osteoclasti). Riduce perciò il rischio di ogni tipo di frattura osteoporotica.**
- **L'effetto positivo sulle fratture, a cui si aggiunge la riduzione del rischio di ca colon-rettale, è controbilanciato dall'aumentato rischio di ca della mammella, ictus, cardiopatia ischemica ed eventi trombo-embolici.**
- **Rapporto rischio/beneficio sfavorevole specie per trattamenti di lunga durata e dove sussista la necessità della terapia combinata con progestinico (donne non-isterectomizzate).**

SERMs (SELECTIVE ESTROGEN RECEPTOR MODULATOR)

- **I modulatori selettivi del recettore estrogenico (SERMs) sono composti sintetici in grado di legarsi al recettore per gli estrogeni e produrre effetti agonistici a livello osseo ed epatico e antagonistici a livello di mammella ed apparato genito-urinario.**
- **I SERM attualmente approvati in Italia per la prevenzione ed il trattamento dell'osteoporosi sono il raloxifene ed il bazedoxifene.**

SERMs: RALOXIFENE

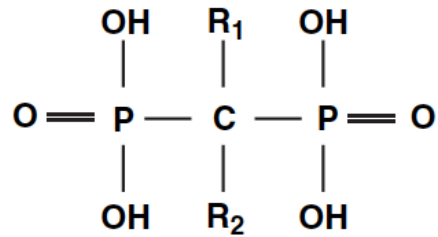
- **Inibisce il riassorbimento dell'osso e riduce il rischio di nuove fratture vertebrali, ma non sembra avere alcun effetto sulla riduzione del rischio di fratture femorali (dose: 60 mg/die, studio MORE).**
- **Inoltre, al pari di ogni terapia con estrogeni, si associa ad aumentato rischio di eventi tromboembolici e può accentuare i fenomeni vasomotori tipici della menopausa.**

SERMs: BAZEDOXIFENE

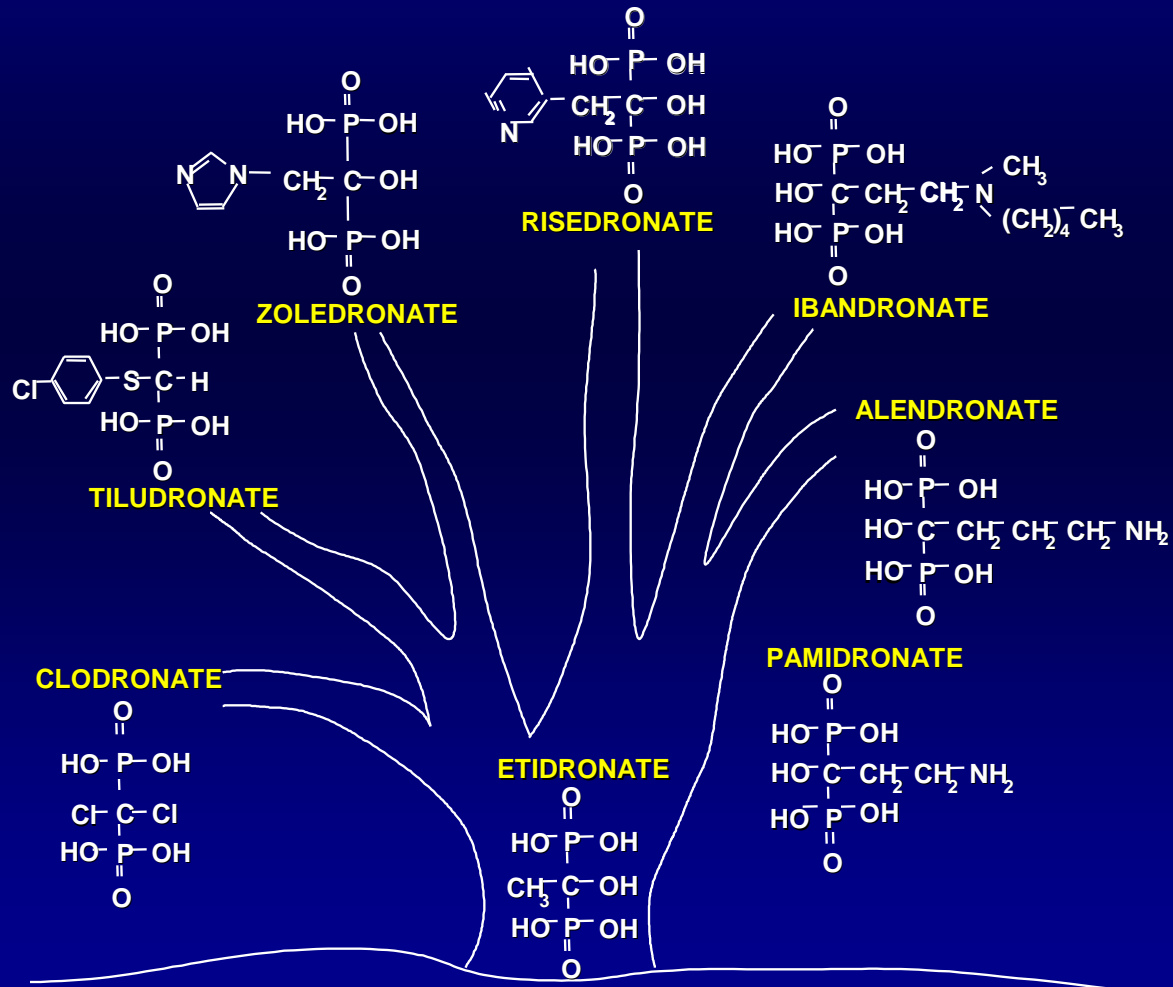
- **Il bazedoxifene, SERM di terza generazione, si è dimostrato in grado di prevenire la perdita di massa ossea alla dose di 20 mg/die.**
- **È stata documentata l'efficacia nel ridurre le fratture vertebrali a 3 ed a 5 anni e anche l'incidenza di fratture non vertebrali in una popolazione particolarmente a rischio.**
- **Ha dimostrato un maggiore effetto antiestrogenico a livello uterino, in assenza di significativi effetti collaterali.**

BISFOSFONATI

- Sono analoghi sintetici del pirofosfato inorganico in grado di fissarsi elettivamente sulle superfici ossee sottoposte a rimodellamento bloccando l'attività osteoclastica.
- Tutti i bisfosfonati sviluppati sinora per il trattamento delle malattie focali scheletriche o dell'osteoporosi riducono in maniera dose-dipendente il turnover osseo con incrementi proporzionali della densità ossea.
- I bisfosfonati registrati attualmente in Europa per il trattamento dell'osteoporosi sono: etidronato, clodronato, alendronato, risedronato, ibandronato e zoledronato.



Bisphosphonates



BISFOSFONATI

- L'etidronato ed il clodronato (I generazione) nelle donne in menopausa aumentano la densità vertebrale e mantengono stabile quella a livello del collo femorale.
- Meccanismo d'azione: in seguito a metabolizzazione originano un analogo dell'ATP che, accumulandosi negli osteoclasti, ne compromette le funzioni.
- Il clodronato si è dimostrato efficace nel ridurre le fratture cliniche alla dose di 800 mg/die per os. Il dosaggio più utilizzato in Italia è di 100 mg/sett i.m.
- Il dosaggio raccomandato di etidronato è sempre stato sub-ottimale per evitare difetti di mineralizzazione ossea.
- Farmaci di seconda scelta, utilizzo nella prevenzione primaria per il loro minor costo.

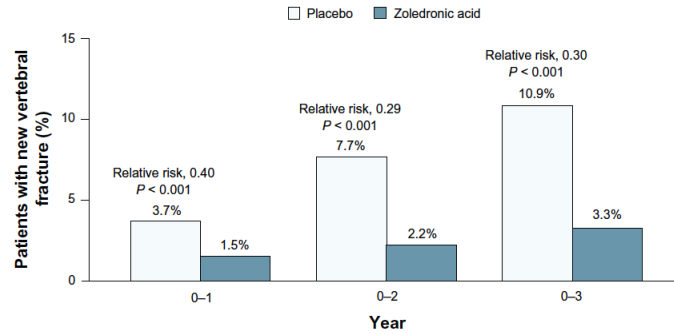
BISFOSFONATI

- L' alendronato (70 mg/settimana) e il risedronato (35 mg/settimana) sono in grado di aumentare la densità ossea vertebrale e prevenire le fratture vertebrali e non vertebrali (incluse quelle di femore) in 3 anni. Efficaci anche nel ridurre le fratture vertebrali nell'osteoporosi cortisonica e nell'osteoporosi maschile.
- L'ibandronato è efficace nel ridurre il rischio di fratture vertebrali al dosaggio di 2,5 mg/die. Commercializzato ad un dosaggio di 150 mg/mese o 3 mg I.V./ 3 mesi, si è rivelato in grado di ridurre il rischio di fratture non-vertebrali.
- Come gli altri bisfosfonati di II e III generazione agiscono inibendo alcuni passaggi metabolici che impediscono la prenilazione di proteine necessarie alla funzionalità degli osteoclasti.

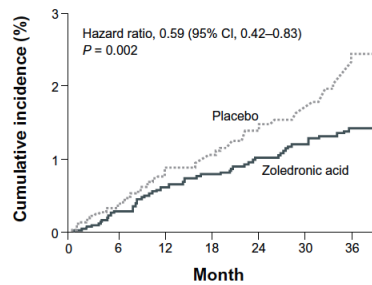
BISFOSFONATI

- Lo zoledronato (5 mg/i.v./anno) è in grado di ridurre il rischio di fratture vertebrali e di femore in popolazioni ad alto rischio (ipercalcemia di origine neoplastica, malattia di Paget). È stata anche dimostrata, per la prima volta, una riduzione della mortalità dopo frattura di femore.
- Il neridronato, somministrato per via endovenosa alla dose di 2mg/kg (sino ad un massimo di 100 mg) ogni 3 mesi, è l'unico farmaco registrato per il trattamento della Osteogenesi Imperfetta. Va ricordato come la Nota 79 reciti che “le forme severe di osteoporosi idiopatica ad esordio giovanile sono assimilabili alla Osteogenesi Imperfetta”.

A Morphometric vertebral fracture

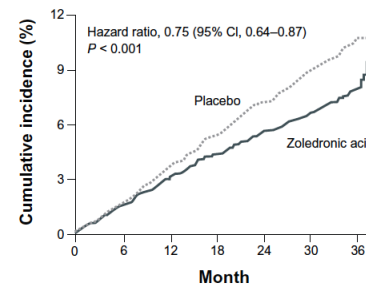


B Hip fracture



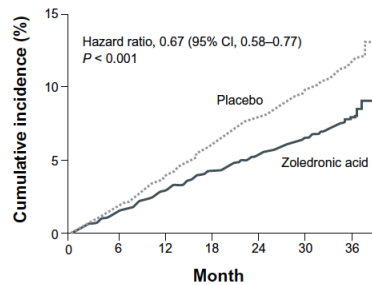
No. at risk		0	6	12	18	24	30	36
Zoledronic acid	3875	3807	3674	3553	3494	3387	3161	
Placebo	3861	3806	3694	3577	3499	3397	3144	

C Nonvertebral fracture



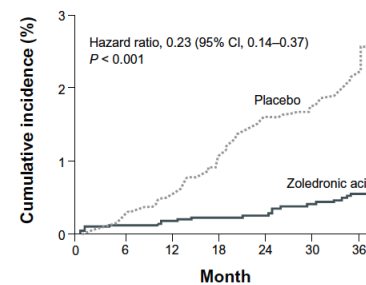
No. at risk		0	6	12	18	24	30	36
Zoledronic acid	3875	3761	3586	3428	3335	3201	2956	
Placebo	3861	3759	3589	3423	3299	3151	2892	

D Any clinical fracture



No. at risk		0	6	12	18	24	30	36
Zoledronic acid	3875	3758	3585	3422	3327	3189	2942	
Placebo	3861	3750	3571	3390	3257	3109	2843	

E Clinical vertebral fracture



No. at risk		0	6	12	18	24	30	36
Zoledronic acid	3875	3814	3689	3568	3514	3408	3182	
Placebo	3861	3809	3704	3576	3494	3396	3144	

Figure 1 Incidence of fractures during the 3-year study period.⁷ The primary end points – the incidence of morphometric vertebral fracture (Panel A) and the 3-year incidence of hip fracture (Panel B) – are shown for both groups. In Panel A, the 5675 patients in stratum 1 who were included in the analysis underwent radiography at baseline and at least once during follow up. Any missing data for earlier visits were imputed from later visits, and missing data for later visits were imputed from earlier visits. The total number of follow up radiographs were 5675 at 1 year, 5308 at 2 years, and 4969 at 3 years. Secondary end points – nonvertebral fracture (Panel C), any clinical fracture (Panel D), and clinical vertebral fracture (Panel E) – are also shown over a 3-year period. In panels B, C, D, and E, the number of subjects at 36 months is the number who had closeout visits on or after the start of the 36-month window for visits.

Reproduced with permission from Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356:1809–1822.²⁵ © 2007 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

BISFOSFONATI

- La durata ottimale del trattamento con bisfosfonati dell'osteoporosi non è stata ancora stabilita. Appare raccomandabile una sospensione del trattamento di 12-24 mesi in pazienti in terapia da più di 5 anni a basso rischio di frattura. E' consigliabile invece la prosecuzione sino a 10 anni (durata massima del trattamento sino ad ora indagata) in pazienti ad elevato rischio di frattura, come quelli con T-score al femore $<-2,5$ oppure con pregresse fratture vertebrali e T-score al femore inferiore a -2.

BISFOSFONATI: EFFETTI COLLATERALI

- Assunti per os possono causare erosioni esofagee anche severe. Formulazioni a dosaggio settimanale o mensile, accanto alla stretta osservanza delle norme di assunzione del farmaco, ne ha ridotto l'incidenza.
- Osteonecrosi della mandibola: aumentato rischio in terapia per malattie maligne (metastasi ossee, ipercalcemie maligne) a dosi decine di volte superiori a quelle utilizzate per la terapia dell'osteoporosi. Rischio lievemente aumentato in concomitanza ad interventi sul cavo orale con esposizione del tessuto osseo.
- Fratture sub-trocanteriche (o stress-fracture): in pz in trattamento da anni è stata segnalata la comparsa di fratture atipiche (trasversali) sub-trocanteriche femorali.

PTH

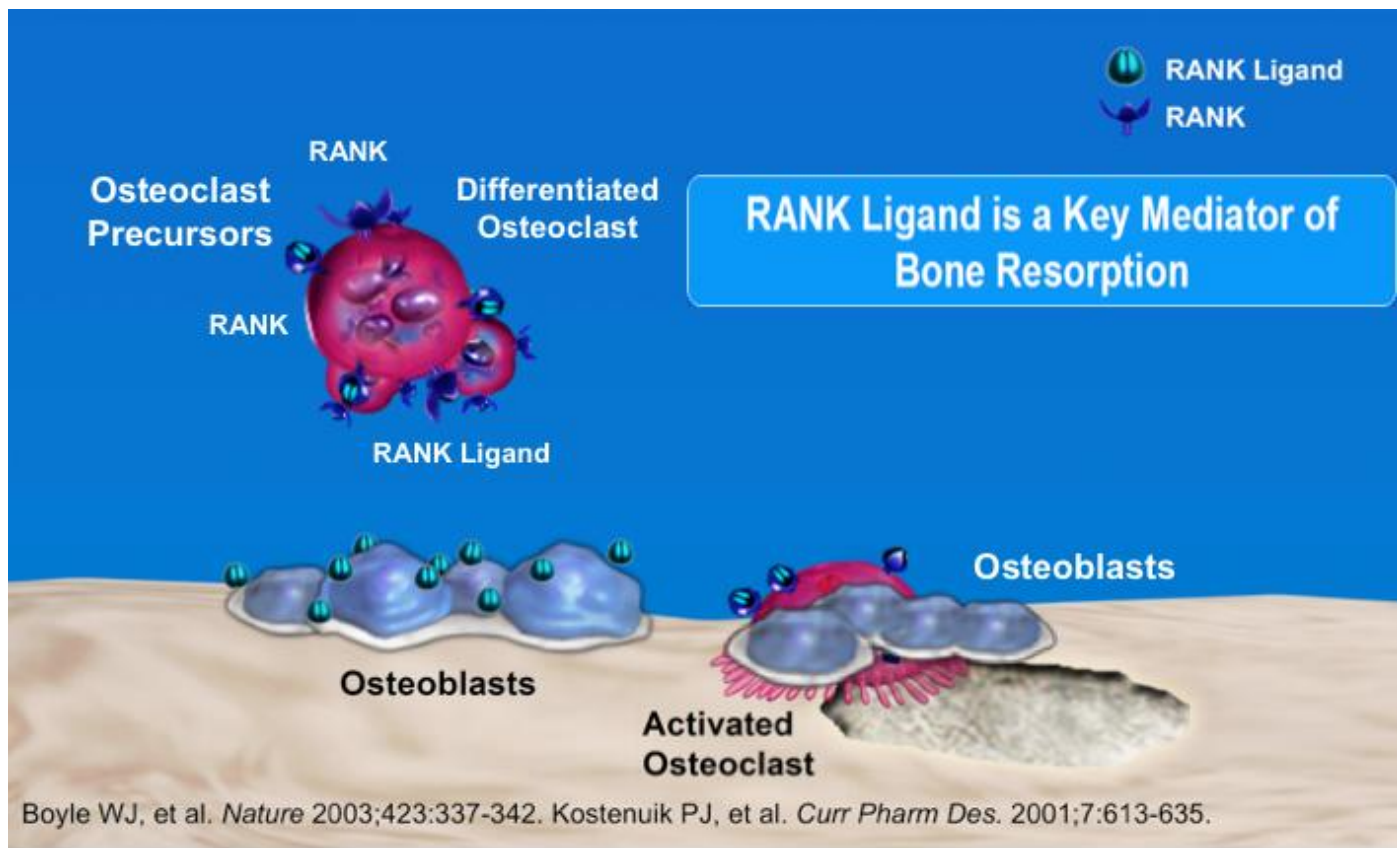
- **Regola i livelli di Calcio extracellulare, agendo su rene, ossa e intestino.**
- **Doppia azione:**
 - **catabolica durante infusione continua**
 - **anabolica con somministrazione intermittente (aumenta reclutamento e maturazione degli osteoblasti)**
- **Sono registrati per la terapia dell'osteoporosi post-menopausale grave (fratture severe multiple o non risposta agli anti-riassorbitivi):**
 - **il frammento 1-34 del paratormone (teriparatide)**
 - **la molecola intera (1- 84) .**

PTH e TERIPARATIDE

- Frammento attivo del PTH di 34 aa, prodotto con la tecnica del DNA ricombinante.
- Stimola l'osteogenesi mediante effetti diretti sugli osteoblasti.
- Effetto anabolico importante sul tessuto osseo trabecolare, mentre sull'osso corticale è lievemente inferiore a quello dei bisfosfonati.
- È in grado di ridurre drasticamente il rischio di fratture vertebrali e non (20-40 mcg, Studio FPT).
- Teriparatide è anche indicato per l'osteoporosi cortisonica.

RANELATO DI STRONZIO

- **La terapia con ranelato di stronzio (2 g/die) è efficace per ridurre il rischio di fratture vertebrali, non vertebrali e di femore in donne con osteoporosi postmenopausale. (Trials SOTI e TROPOS)**
- **La componente attiva del farmaco è rappresentata dallo stronzio che si adsorbe in maniera labile ai cristalli di idrossiapatite dell'osso.**
- **Il meccanismo d'azione è legato all'interazione con il Calcium Sensing Receptor (CaSR), con la partecipazione del sistema OPG-RANKL ed azione anticatabolica e neoformativa sull'osso.**



RANKL è una citochina della famiglia dei TNF-ligands, espressa sia in forma di membrana sia in forma solubile, che legandosi al suo recettore RANK, espresso su cellule della linea osteoclastica stimola la differenziazione e attivazione degli osteoclasti e ne inibisce l'apoptosi.

Osteoprotegerina (OPG) è una glicoproteina (famiglia dei recettori per il TNF), espressa da cellule osteoblastiche, che funziona da recettore “trappola” solubile, con elevata affinità per il RANKL, a cui si lega, impedendo pertanto il legame RANKL/RANK e quindi l'osteoclastogenesi.

ANTICORPI ANTI RANKL

- **Denosumab è un anticorpo monoclonale umanizzato in grado di neutralizzare il RANKL, citochina che, interagendo con il recettore RANK sulla membrana di pre-osteoclasti e osteoclasti maturi, ne condiziona reclutamento, maturazione e sopravvivenza.**
- **Si tratta, quindi, di un anti-riassorbitivo che si associa a risultati molto simili a quelli osservati con i bisfosfonati.**
- **La somministrazione di 60 mg s.c. ogni 6 mesi garantisce la soppressione quasi totale del turnover osseo con incrementi densitometrici soprattutto a carico delle strutture ossee corticali. L'efficacia anti-fratturativa è stata documentata per tutti i siti scheletrici.**
- **Aumenta il rischio di osteonecrosi mandibolo-mascellare ed è sotto stretta farmaco-vigilanza per l'incidenza di infezioni.**

NOTA 79 (2)

- **Soggetti con pregresse fratture osteoporotiche vertebrali o di femore**
- **Soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno <-4 (o <-5 per ultrasuoni falangi)**
- **Soggetti di età superiore a 50 anni con valori di T-score della BMD femorale o ultrasonografica del calcagno <-3 (o <-4 per ultrasuoni falangi) e con almeno uno dei seguenti fattori di rischio aggiuntivi:**
 - storia familiare di fratture vertebrali e/o di femore
 - artrite reumatoide e altre connettiviti
 - pregressa frattura osteoporotica al polso
 - menopausa prima 45 anni di età
 - terapia cortisonica cronica
- **Alendronato, Alendronato + vit D3, Risedronato, Ibandronato, Raloxifene, Bazedoxifene, Ranelato di stronzio.**

NOTA 79 (3)

- **Soggetti che incorrono in una nuova frattura vertebrale moderata-severa o in una frattura di femore in corso di trattamento con uno degli altri farmaci della nota 79 da almeno un anno per una pregressa frattura vertebrale moderata-severa o una frattura di femore. Soggetti, anche se in precedenza mai trattati con gli altri farmaci della nota 79, che si presentano cumulativamente con 3 o più pregresse fratture vertebrali severe o di femore o con 2 fratture vertebrali severe ed una frattura femorale prossimale.**
- **teriparatide, ormone paratiroideo (*piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre tre volte (per un totale complessivo di 24 mesi).*)**

● FLUORURO

- Il fluoruro di sodio determina un incremento specifico dell'attività osteoblastica, che non si accompagna però ad un effetto protettivo contro le fratture vertebrali.

● STATINE

- Aumentano l'espressione di una proteina morfogenica dell'osso (BMP-2) che funge da attivatore degli osteoblasti promuovendo la mineralizzazione dell'osso.
- Potenziale effetto benefico per la riduzione delle fratture osteoporotiche non dimostrato clinicamente.

PROSPETTIVE FUTURE

- La catepsina K è una proteasi essenziale per l'attività osteoclastica. L'odanacatib, inibitore selettivo della catepsina K, ha mostrato di essere in grado di ridurre del 50% il riassorbimento osseo senza compromettere la neoformazione, determinando così significativi incrementi della BMD; è in corso uno studio internazionale di fase III per valutarne gli effetti sulle fratture.
- La sclerostina, inibitore fisiologico del sistema Wnt (proteine importanti per l'osteoblastogenesi e la neoformazione ossea), rappresenta un altro potenziale bersaglio. La somministrazione di anticorpi monoclonali neutralizzanti la sclerostina sembra in grado di determinare in tempi brevi significativi incrementi della BMD e della resistenza dell'osso e di accelerare la guarigione delle fratture.

FARMACI CHE INTERFERISCONO COL METABOLISMO OSSEO

- **Glucocorticoidi**
- **Tiroxina**
- **Eparina**
- **Medrossiprogesterone acetato**
- **Antiacidi**
- **Inibitori di pompa protonica**
- **Metrotexate**
- **Anticonvulsivanti**
- **Analoghi del GnRH**
- **Inibitori dell'aromatasi**
- **Resine a scambio ionico**
- **Antiretrovirali,**
- **Vitamina A e retinoidi sintetici**
- **Diuretici dell'ansa**

GLUCOCORTICOIDI

- **Inibizione della neoformazione ossea (azione diretta)**
 - L'esposizione prolungata a concentrazioni sovralfisiologiche di glucocorticoidi (GLC) **inibisce l'attivazione degli osteoblasti maturi** e interferisce con la maturazione e la capacità dei precursori degli osteoblasti di aderire alla matrice e di produrre proteine collageniche e non.
- **Incremento del riassorbimento osseo (azione indiretta)**
 - I GLC provocano **un'inibizione della secrezione di gonadotropine**, con conseguente calo dei livelli di estrogeni e androgeni che determina un'accelerata perdita di massa ossea (non esercitano effetti diretti sugli osteoclasti maturi poiché non esprimono i recettori per i GLC).

GLUCOCORTICOIDI

- L'osteoporosi indotta dai GLC è caratterizzata da un interessamento maggiore a carico della componente trabecolare.
- L'osso esposto cronicamente ai GLC è caratterizzato da una marcata carenza di matrice osteoide, da una ridotta apposizione minerale e da un ridotto spessore delle trabecole.
- La terapia a lungo termine è causa di fratture in circa il 50% dei pazienti.
- La dose soglia di intervento è pari a 7,5 mg/die di prednisone. Va tuttavia ricordato che anche dosi comprese tra 2,5 e 7,5 mg/die si associano ad un aumento significativo del rischio di frattura.

NOTA 79 (1)

- **Soggetti di età superiore a 50 anni in cui sia previsto un trattamento > di 3 mesi con dosi >5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi.**
 - **Alendronato, Risedronato, Alendronato + vit. D3**
- **Soggetti di età superiore a 50 anni in trattamento da più di 12 mesi con dosi >5 mg/die di prednisone o dosi equivalenti di altri corticosteroidi e che si presentano con una frattura vertebrale severa o due fratture vertebrali moderate.**
 - **Teriparatide (*piano terapeutico, della durata di 6 mesi prolungabile di ulteriori periodi di 6 mesi per non più di altre tre volte (per un totale complessivo di 24 mesi)*)**

ORMONI TIROIDEI

- **L'ipertiroidismo o la somministrazione prolungata di tiroxina possono accelerare la perdita di massa ossea.**
- **L'elevato turnover osseo è causato da un'accentuata frequenza di attivazione delle unità di rimodellamento osseo trabecolare e corticale.**

ORMONI TIROIDEI

- **Bilancio osseo negativo con:**
 - **↑ escrezione urinaria di cross-link del piridinio**
 - **↑ livelli di Ca^{++} plasmatico con soppressione di PTH e ↓ assorbimento intestinale di Ca^{++}**
 - **↑ perdita renale di Ca^{++}**
 - **↑ Fosforemia per l'aumentato riassorbimento tubulare renale dei fosfati, conseguente alla soppressione del PTH.**

EPARINA

- **La terapia cronica con eparina ad alte dosi è associata a osteoporosi, con azione reversibile dopo la sospensione della terapia. Rischio maggiore in caso di impiego in gravidanza.**
- **La dose critica in grado di causare una riduzione della densità minerale ossea e un aumentato rischio di fratture, soprattutto vertebrali, è risultata essere superiore a 15000 U/die, somministrata per almeno 3 mesi.**
- **L'effetto sull'osso pare essere legato alla dose piuttosto che alla durata del trattamento; non sono state infatti descritte fratture in pz che ricevono meno di 10000 U/die o con l'uso di eparina a basso peso molecolare.**

EPARINA

- Il meccanismo d'azione non è ancora del tutto chiaro, ma sembrerebbe causare sia una minor formazione di tessuto che un maggior riassorbimento di tessuto osseo già formato.
- *In vitro*: potenzia l'attività osteoclastica, riduce l'attività osteoblastica, la sintesi della matrice ossea, l'attività di fattori di crescita e il metabolismo della vitamina D.
- *In vivo*: nel ratto riduce in modo dose-dipendente la fosfatasi alcalina, determina incremento dei cross-link piridinolinici, riduce il volume osseo trabecolare.

MEDROSSIPROGESTERONE ACETATO

- **Progestinico, sopprime la secrezione delle gonadotropine ipofisarie e la produzione ovarica di estradiolo ed estrone.
Generalmente somministrato ad alte dosi nella sindrome del dolore pelvico, nell'endometriosi, e nel cancro mammario in donne in premenopausa.**
- **Nelle donne in pre-menopausa determina una perdita dell'osso trabecolare (reversibile dopo sospensione del trattamento). Non è così chiaro l'effetto in donne in post-menopausa.**

ANTIACIDI (IDROSSIDO DI ALLUMINIO)

- **L'idrossido di alluminio è un antiacido che lega i fosfati alimentari nell'intestino.**
- **La somministrazione prolungata si associa a ipofosfemia, ipofosfaturia e ipercalciuria, alterazioni che possono condurre al riassorbimento osseo.**
- **Alte dosi (> 2 g) di idrossido di alluminio somministrate per periodi superiori a 18 mesi possono causare osteomalacia; con la sospensione degli antiacidi e la somministrazione di fosfati si ha in breve tempo (circa 10 giorni) un miglioramento della sintomatologia.**

INIBITORI DI POMPA PROTONICA

- Per poter essere assorbito in maniera ottimale, il calcio necessita di un ambiente acido, pertanto i farmaci che riducono la secrezione acida, come gli inibitori di pompa protonica (PPI) e gli anti-istaminici H₂, possono ridurre l'assorbimento.
- Nei pazienti che assumono cronicamente i PPI (soprattutto se anziani) è necessario implementare l'apporto di calcio o utilizzare supplementi (calcio citrato) che non necessitano di un ambiente particolarmente acido per essere assorbiti.

METOTREXATE

- Il metotrexate (MTX) è un antagonista dell'acido folico utilizzato nel trattamento di alcune malattie reumatologiche, dermatologiche e oncologiche.
- Nell'uomo non ha effetto citotossico diretto su osteoblasti o osteoclasti, ma stimola indirettamente la formazione osteoclastica attraverso la modulazione del rapporto RANKL-OPG, o interferendo nella sintesi dell'interleuchina 1 e 6 (IL-1, IL-6).
- Può pertanto indurre un'osteopatia che risulta reversibile alla sospensione del farmaco, ed è dipendente dalla dose e dalla durata del trattamento.

METOTREXATE

- **Regimi terapeutici ad alte dosi di MTX sono associati ad un maggiore riassorbimento osseo e a minore formazione osteoblastica, con rischio di osteoporosi e fratture.**
- **Basse dosi di MTX , come quelle utilizzate nell'artrite reumatoide e in quella psoriasica, non sono correlate a perdita di massa ossea, a cambiamenti dell'osso trabecolare e corticale, a ridotta densità minerale ossea o a maggior rischio di fratture.**

ANTICONVULSIVANTI

- L'assunzione cronica (in particolare di fenitoina, fenobarbital e carbamazepina) causa un'alterazione dose-dipendente del metabolismo di calcio e vitamina D, correlata alla durata della terapia e ai regimi polifarmacologici.
- Questi farmaci, attivando a livello epatico il citocromo P450, accelerano il catabolismo della vitamina D a metaboliti inattivi con conseguente riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio e del fosforo, e quindi iperparatiroidismo secondario.

ANTICONVULSIVANTI

- I pazienti che assumono questa tipologia di farmaci presentano bassi livelli di calcio e vitamina D con aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, PTH e idrossiprolina.
- I casi di media severità presentano alto turnover osseo (osteopenia/osteoporosi), mentre nei casi più severi si possono manifestare disordini osteomalacici.
- È raccomandata la supplementazione di calcio e vitamina D.
- Non sono noti gli effetti a livello scheletrico dei più recenti antiepilettici.

RESINE A SCAMBIO IONICO

- **La colestiramina, impiegata per ridurre i livelli di colesterolo attraverso il legame coi sali biliari, riduce anche l'assorbimento delle vitamine liposolubili e in particolare della vitamina D.**
- **Sono stati riportati numerosi casi di osteomalacia in pz portatori di resezione ileale trattati con colestiramina.**
- **Tale condizione è comunque compensabile con l'integrazione di Vitamina D idrossilata.**

VITAMINA A E RETINOIDI SINTETICI

- Un eccessivo intake è stato correlato ad un accelerato riassorbimento osseo e ad un aumento del rischio di fratture.
- Negli animali la vitamina A sembra inibire l'attività osteoblastica, stimolare l'attività osteoclastica e interferire con la vitamina D nel mantenimento di una corretta omeostasi calcica.
- I dati nell'uomo sono contrastanti, ma numerosi studi hanno dimostrato l'associazione tra l'eccessivo apporto di vitamina A e fratture osteoporotiche.
- L'intake giornaliero raccomandato è <5000 UI.

DIURETICI DELL'ANSA

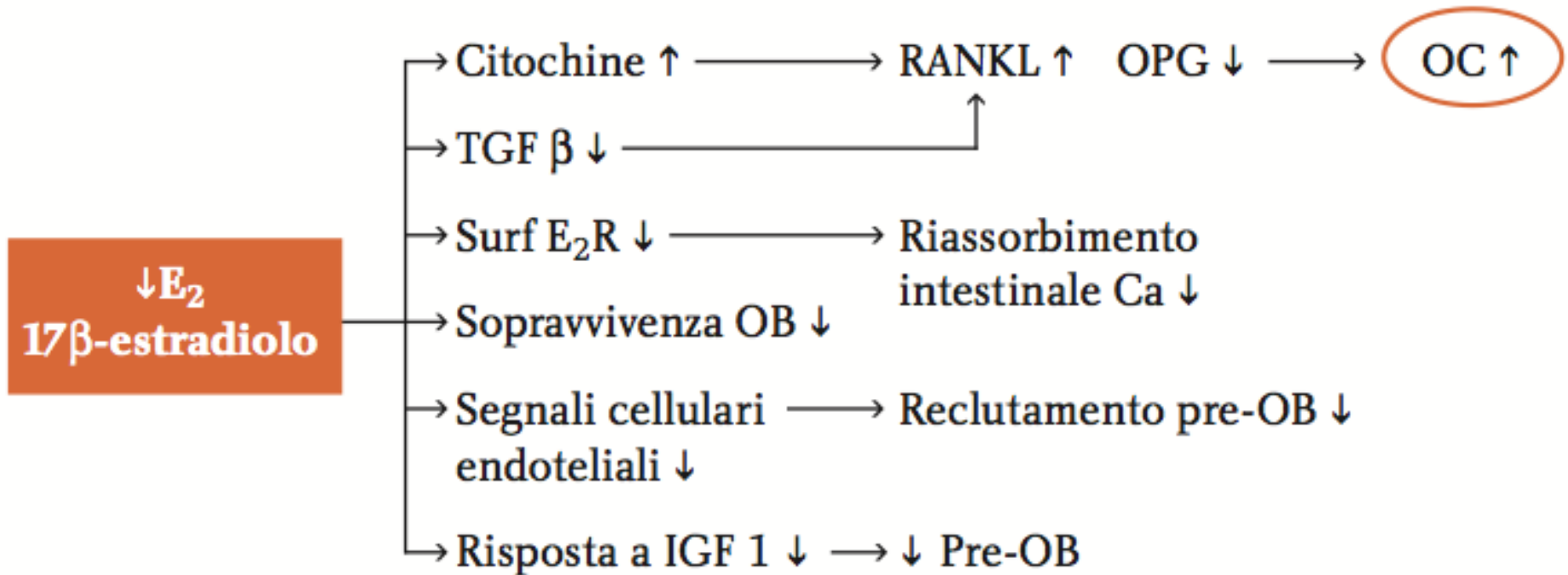
- Possono determinare ipocalcemia per maggiore escrezione di calcio a livello dell'ansa di Henle, con potenziale effetto osteopenizzante.
- I diuretici tiazidici hanno invece l'effetto opposto sull'escrezione di calcio urinario ed il loro uso cronico è stato associato ad una riduzione del rischio di fratture osteoporotiche.

ANALOGHI DEL GnRH

- **Gli analoghi del GnRH (Gonadotropin-releasing hormone) somministrati in maniera non pulsatile per il trattamento di endometriosi, leiomiomi uterini e carcinoma prostatico, sopprimono la produzione di gonadotropine e determinano una condizione di ipogonadismo ipogonadotropo.**
- **Ciò si associa ad una importante perdita di massa ossea peraltro reversibile con l'interruzione della terapia. Non esistono dati sull'incidenza di fratture.**

INIBITORI DELL'AROMATASI

Incrementano il riassorbimento osseo e accelerano la perdita ossea riducendo i livelli di 17β -estradiolo



Si consiglia la somministrazione di 4 mg di Zolendronato per via endovenosa ogni sei mesi, Denosumab sottocute o Bisfosfonati orali.

ATTENZIONE ANCHE A:

- **Litio**
 - **Iperparatiroidismo, rischio di frattura incerto**
- **Antidepressivi**
 - **Triciclici e SSRI associati ad aumentato rischio di frattura da fragilità (sedazione e ipotensione posturale aumentano rischio di caduta)**
- **Antiretrovirali (inibitori delle proteasi)**
 - **Maggior prevalenza di osteopenia e osteoporosi**

