

OSTEOPOROSI E MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI

1) OSTEOPOROSI: INQUADRAMENTO GENERALE

DEFINIZIONE - perdita di massa ossea e alterazione della microarchitettura con conseguente aumentato rischio di fratture

CLASSIFICAZIONE

PRIMARIA

tipo I (postmenopausa)(vedi oltre)

tipo II (senile)

SECONDARIA

MISURAZIONE

METODICHE

dual energy X-ray absorptiometry (DEXA)

single energy X-ray absorptiometry

tomografia computerizzata quantitativa (QTC)

metodi ultrasonografici

densitometria a singolo raggio fotonico

SEDE - in genere colonna lombare (L1 ,L2 o L4)

però: il massimo valore predittivo sulle fratture in un segmento osseo si ha misurando la densità' in quel (femore, radio etc)

INTERPRETAZIONE - dati espressi in T score o Z score (T = 1: differenza di 1 deviazione standard rispetto al valore medio rilevabile in giovani adulti dello stesso sesso. Z = 1: differenza di 1 deviazione standard rispetto al valore medio rilevabile in una popolazione confrontabile per sesso ed età)

T score o Z score > - 1: normale

T score o Z score fra - 1 e - 2.5: osteopenia

T score o Z score < - 2.5: osteoporosi

T score o Z score < - 2.5 e fratture patologiche: osteoporosi grave

N.B.: valori sviluppati e validati per le donne, ma ragionevolmente estrapolabili agli uomini

RISCHIO DI FRATTURE: aumenta di 1.5-3 volte ogni aumento del t score di 1.

FATTORI DI RISCHIO

- Endogeni
- Esogeni
- Comportamentali
- Razza caucasica o asiatica
- Menopausa precoce
- Alcool
- Sesso femminile

- Amenorrea secondaria
- Fumo
- Età
- Ipogonadismo primario
- Immobilità
- Piccola corporatura
- Fragilità ossea preesistente
- Scarso apporto di calcio
- Familiarità
- Terapia steroidea
- Altre condizioni: mieloma, iperparatiroidismo, ipertiroidismo, terapia sostitutiva dell'ipertiroidismo, gastrectomia, malattie intestinali, terapie con analoghi od inibitori delle relaxine ipotalamiche, diabete, artrite reumatoide, malnutrizione, insufficienza renale, BPCO

MARKERS BIOCHIMICI:

- di formazione
- di riassorbimento
- fosfatasi alcalina ossea
- fosfatasi alcalina ossea tartrato resistente
- Osteocalcina (BGP)
- piridinolinio urinario
- di sintesi del collagene
- Deossipiridinolinio urinario (d-pyr)
- Peptidi del procollagene (PPNIII)
- telopeptidi carbossiterminali del collagene ICTP
- telopeptidi urinari (NTX)

2) OSTEOPOROSI DA STEROIDE

FATTORI DI RISCHIO SPECIFICI

- dosaggio giornaliero > 7.5 mg
- dose cumulativa > 10 grammi
- osteopenia preesistente
- età' superiore a 50 anni
- menopausa o premenopausa
- familiarità' per osteoporosi
- patologie ad effetto negativo sulla massa ossea

MECCANISMI PATOGENETICI

iperparatiroidismo secondario a:

- ridotto assorbimento intestinale di calcio
- aumentata escrezione renale di calcio e fosfati
- azione diretta sul release del paratormone
- azione inibitoria sugli osteoblasti
- riduzione dei livelli sierici di estrogeni e testosterone
- ipotrofia muscolare con riduzione della attività' fisica

PREVALENZA

- Osteopenia: circa 50% dei pazienti in terapia
- Fratture ossee: 11-19% (asmatici e pz con sclerosi multipla)
- Perdita ossea massima nei primi 6-12 mesi di trattamento, poi plateau

N.B.

osteoporosi da steroide interessa prevalentemente l'osso trabecolare, senza perforazioni e con danno più' contenuto all'osso corticale (perciò' e' reversibile, a differenza della osteoporosi postmenopausa). Interessamento prevalente di colonna e coste ma anche collo del femore

3) OSTEOPOROSI IN IBD – EPIDEMIOLOGIA

PREVALENZA:

Compston (Gut 1987): 75 pazienti T score < -2 : 31%: (Crohn 18/46, colite ulcerosa 5/29) correlazione con dosaggio di steroide. Fratture patologiche: 7/75 (7/23 dei pz con osteopenia, 7/46 Crohn)

Pigot (DDS 1989 e 1993): 61 pazienti: prevalenza totale 23%, maggiore in Crohn che in colite ulcerosa, correlazione con steroide

Ghosh (Gastroenterology 1994) : 30 pazienti :alla diagnosi densità' ossea minore in Crohn che colite ulcerosa (non ricavabile prevalenza di osteopenia); non modificazioni ulteriori a 1 anno di distanza.

Martin (Eur J Gastro hep 1994): In Crohn quiescente: 30% zscore < -2. Correlazione con dose steroide lifetime; fumo; riacutizzazioni nell'anno precedente; maggior rischio nei non resecati.

Abitbol, (Gastroenterology 1995): 84 pazienti: osteopenia: 52% pazienti in terapia steroidea, 28% non in terapia steroidea (non distinti Crohn e colite ulcerosa). Correlazione con parametri infiammatori. Correlazione fra markers biochimici e durata di malattia. Fratture patologiche: 7%

Silvennoinen, (Gut 1995): 152 pazienti: correlazione con dose cumulativa di steroide, non con tipo di IBD, pregressi interventi, sintomatologia (non ricavabili dati di prevalenza)

Bernstein, (J Bone Min Res 1995) 49 pazienti: osteopenia 64% Crohn e 48% colite ulcerosa (n.s.), correlazione con dose di steroide; T score <-2 in 1/3 dei Crohn. (N.B.: escluse donne in menopausa)

Bjarnason (Gut 1997): 79 pazienti: osteopenia: 54% vertebre e 78% anca. Osteoporosi: 18% vertebre e 29% anca. Nessuna correlazione con tipo e localizzazione della malattia; correlazione con dosaggio dello steroide per quanto riguarda osteoporosi franca (10% dose cumulativa 0 vs 44% dose cumulativa > 1 gr e 45% > 10 gr). Pero: osteopenia alla diagnosi 6/8 Crohn vs 1/6 colite ulcerosa

Bernstein, Aliment Pharmacol Ther 1996: 24 pz in terapia steroidea cronica: osteopenia 75-81% a seconda della sede

Robinson, Aliment Pharmacol Ther 1997: steroide topico per 2 settimane altera i markers biochimici Staun (Scand J Gastr 1997): 108 pazienti con Crohn; T score >-2 (collo del femore e/o rachide) in 10% non operati e 23% operati

Cowan Arch Dis Child 1997: documentata osteopenia nei bambini con IBD

Jahnsen, Gut 1997 (120 pazienti, studio "su popolazione"): riduzione massa in Crohn, non in colite ulcerosa - correlazione con sesso (M>F), e massa corporea in tutti; in Crohn anche con uso di steroidi (classificato si'/no) - non correlazione con fumo, localizzazione, resezione - non ricavabili dati di prevalenza osteopenia - densità' minore in pazienti con fratture (ma non scorporate le fratture patologiche)

Abitbol Br J Surg 1997: osteopenia in 6/12 pazienti con CU sottoposti a pouch; in 3 anche fratture; non correlazione con vitamina D e miglioramento con il passare del tempo dopo l'intervento.

Semeao, Gastroenterology 1997: descritto 5 bambini con Crohn con osteoporosi severa e fratture patologiche

Gokhale, Gastroenterology 1998: documentata osteopenia anche nei bambini (In Crohn più che colite ulcerosa)

Boot Gut 1998: documentata osteopenia anche nei bambini (In Crohn più che colite ulcerosa)

Floren, J Int med 1998: azatioprina non influenza la massa ossea

Robinson, Alim Pharm Ther 1998: z-score < 1 in 46% pazienti con Crohn; alterazione dei parametri di riassorbimento non di formazione.

OSTEOPOROSI IN IBD – EPIDEMIOLOGIA

INCIDENZA

Motley (Bone Miner 1993): correlazione fra perdita ossea e dose cumulativa di steroide

Clements (Scand J Gastr 1992): 50 pazienti: in 7 anni perdite significative nelle donne (0.74%/anno), non negli uomini (0.07%/anno)

Roux (Osteoporos Int 1993): 35 pazienti. In 20 mesi perdite significative in Crohn e CU (3-6%/anno), non in colite ulcerosa con anastomosi ileoanale. Netta correlazione con terapia steroidea

Ghosh (Gastroenterology 1994): non modificazioni a 1 anno dalla diagnosi, dose steroidea media 2,8 gr (20 pazienti)

Silvennoinen (Scand J Gastr 1996): rischio aumentato in donne fumatrici non in uomini fumatori

Staun, Scand J Gastroenterol 1997: 108 pazienti con Crohn, follow-up 5 anni: perdite significative a livello del collo di femore (2%/anno), non del rachide. Perdite ossee correlate con densità ossea iniziale; non correlazione con pregressa resezione ileale né con terapia steroidea

OSTEOPOROSI IN IBD

EPIDEMIOLOGIA

Studi eterogenei in termini di:

- 1) modalità di misurazione
- 2) modalità di presentazione dei dati (definizione di osteopenia e osteoporosi, prevalenza o solo valori medi)
- 3) caratteristiche dei pazienti (età, durata e attività malattia, percentuale di donne in menopausa)

Informazioni ricavabili:

Alla diagnosi: prevalenza significativa di osteopenia in morbo di Crohn, non colite ulcerosa

In studi trasversali: (prevalenza di osteopenia: fino all'81%

(prevalenza di osteoporosi: fino al 30%)

(in alcuni studi prevalenza maggiore all'anca che al rachide e perdita all'anca durante il follow-up)

(prevalenza di fratture patologiche: 7-10%)

in premenopausa prevalenza maggiore nei maschi (vedi studio Bianchi Porro in pubblicazione)

non nette differenze fra Crohn e colite ulcerosa in molti studi però impressione che Crohn

predisponga ad osteoporosi di per sé colite ulcerosa solo in relazione a uso di steroidi

correlazione con dosaggio cumulativo di steroide nella maggior parte degli studi (ma non in tutti)

dubbia associazione con attività infiammatoria

non netta associazione con resezione pregressa e localizzazione

in studi prospettici: dati contrastanti sull'entità della perdita (donne > uomini?)

però in uno studio longitudinale osteopenia maggiore in uomini che donne

fumo fattore di rischio (in uno studio solo nelle donne, non in altri)

alterazione dei markers biochimici in corso di terapia topica

documentata osteoporosi anche nei bambini (sottogruppo particolare?)

FATTORI PATOGENETICI

terapia steroidea

iperparatiroidismo secondario a deficit di calcio e/o vitamina D

malnutrizione

deficit ormoni sessuali (amenorrea, Ipogonadismo) ?

effetto diretto dell'infiammazione?

IL-6 attiva gli osteoclasti
estrogeni agiscono inibendo la produzione di IL-6
in artrite reumatoide osteoporosi correlata con attività' clinica e proteine della fase acuta
possibile differenza fra Crohn e colite ulcerosa
6) eventuale effetto di interventi di resezione sull'assorbimento di Ca e vit D

4) OSTEOPOROSI DA STEROIDE - PREVENZIONE E TERAPIA

Tre possibili strategie:
prevenzione primaria
prevenzione secondaria in pazienti con osteopenia documentata
trattamento nei pazienti con fratture patologiche

PREVENZIONE PRIMARIA - MISURE SEMPRE OPPORTUNE

1) MISURE GENERALI

eliminare i fattori di rischio comportamentali (alcool, fumo, sedentarieta')
ridurre il rischio di cadute accidentali (farmaci etc)
adeguato intake di calcio (quantitativi raccomandati: 1 gr/die per adulti, 1,2gr/die adolescenti, 1,5 gr/die donne in menopausa)
moderare l'intake di sodio (2-3 gr/die) per favorire assorbimento intestinale di calcio
dosaggio steroideo minimo indispensabile e per il minor tempo possibile
preparazioni topiche se possibile (anche se: dimostrata alterazione di parametri biochimici in corso di terapia topica)
non ci sono prove che schemi a giorni alterni o "pulse" riducano il rischi di osteoporosi (possibile eccezione: Crohn negli adoloescenti)
Deflazacort: evidenze molto deboli della sua minor azione sull'osso; impressione che l'equivalenza 6:5 mg rispetto a prednisone sovrastimi la sua reale potenza

2) EVENTUALE CORREZIONE DI :

ridotto intake di calcio e/o ipocalcemia
deficit di vitamina D (es: ergocalciferolo 50.000 U/die per 1 mese per os; 150.000 U i.m. una volta al mese in caso di impossibilita' a terapia orale)
ipercalciuria > 180 mg/24 ore: es idroclorotiazide, 25 mg/die (+ amiloride per prevenire ipopotassiemia)
iperparatiroidismo:
(pazienti senza ipercalciuria: calcitriolo, 0.25(g/die (aumento dell'assorbimento di calcio) in associazione a integrazione calcica e monitorando calciuria
(pazienti con ipercalciuria e/o in terapia con tiazidici: solo supplemento di calcio (controindicata associazione tiazidici/vitamina D)

Considerare ulteriori interventi se permane incremento dei markers di riassorbimento osseo (ipogonadismo?)

INTERVENTI FARMACOLOGICI

BIFOSFONATI

assodata la efficacia in donne in menopausa; dimostrata riduzione nell'incidenza di fratture (Lancet, 1996; alendronato 5 mg/die per 2 anni, 10 mg/di per un altro anno in 2027 pazienti. Riduzione dal 15% all'8%, NNT 14; NEJM 1995: Alendronato,10 mg/die per 3 anni). Dimostrata anche azione

preventiva di alendronato, 5 mg/die per 3 anni, in donne post-menopausa senza osteoporosi preesistente.

in osteoporosi da steroide:

pamidronato 150 mg/die per os + calcio 1 gr per 5 anni : miglioramento di osteoporosi preesistente (1 studio). Pamidronato 300 mg/die per os per 3 anni: migliora osteoporosi in pz con artrite reumatoide, indipendentemente dall'uso di steroide (Arthr Rheum 1996)

etidronato ciclico (400 mg/die per 2 settimane ogni 13 settimane):

- prevenzione dello sviluppo di osteopenia (2 studi: uno solo etidronato;

uno etidronato + calcio 1 gr/die + ergocalciferolo 500 mg/settimana in donne in menopausa all'inizio di una terapia steroidea)

- miglioramento di osteoporosi: 2 studi: (1 solo etidronato, 1 etidronato + calcio vs solo calcio)

prevenzione di osteopenia e riduzione rischio fratture (NEJM, 1997)

un ulteriore studio su miglioramento massa ossea: (J Clin Endocrinol Metab 1998 (durata 1 anno)

Alendronato, 5 o 10 mg/die per 48 settimane: incremento della massa ossea media, trend verso riduzione di fratture (NEJM, 1998)

In IBD: nessuno studio

Indicazioni al trattamento: nessuna linea guida. Proposte:

prevenzione primaria (all'inizio della terapia steroidea) in pazienti ad alto rischio

prevenzione secondaria (osteopenia documentata); pazienti ad alto rischio? Tutti?

trattamento in pazienti con fratture patologiche

Durata del trattamento negli studi in IBD 1-2 anni. Estrapolando dati su donne in menopausa consigliato trattamento per 3-5 anni

ESTROGENI

donne in menopausa: associata efficacia anche sulla prevenzione di fratture patologiche; efficacia anche in donne in menopausa da più' di 10 anni

osteoporosi da steroide in donne in menopausa: evidenza di efficacia in prevenzione secondaria (uno studio specifico + una analisi a sottogruppi in uno studio su donne in menopausa in generale)

donne con IBD in menopausa: uno studio con Premarin 0.675 mg/die per 2 anni: recupero di massa ossea sia in donne in terapia steroidea che in donne non in terapia steroidea (studio non controllato)

Indicazioni al trattamento: In assenza di controindicazioni:

- donne in menopausa

- donne con amenorrea secondaria

Preparazioni transdermiche se problemi di assorbimento

Durata raccomandata: almeno 7 anni (in genere fino a 10)

VITAMINA D

donne in menopausa: dati contrastanti (però dati favorevoli da un grosso studio NEJM 1992,327:1637: riduzione >30% dell'incidenza di fratture)

persone > 65 anni: vitamina D3 700 U/die + calcio 500 mg: riduzione di fratture sintomatiche del 50% (NEJM 1997, 337:670); vitamina D da sola inefficace in pazienti con apporto alimentare di calcio > 800 mg/die (Ann Int Med 1996,124:400)

osteoporosi da steroide: studi molto eterogenei come schema; la maggior parte negativi. Fra gli studi positivi:

Prevenzione primaria: Calcitriolo, 0,5-1(g/die per 1 anno: prevenzione perdita ossea alle vertebre non all'anca (92 pazienti, N. Engl J Med 1993)

Prevenzione secondaria

- Calcifediolo, 40 (g/die + calcio 500 mg x 2 anni: aumento massa ossea (9 pazienti, JCI 1979).

- Colecalciferolo 500 U/die + calcio 1 gr/die per 2 anni: prevenzione della perdita ossea a livello di vertebre e trocantere (non femore) in pazienti affetti da artrite reumatoide in terapia steroidea (non in quelli non in terapia steroidea) (96 pazienti Ann Int Med 1996)

In IBD:

Colecalciferolo, 1000 U/die per 1 anno: prevenzione perdita massa ossea a livello radiale, soprattutto nei pazienti senza deficit di Vitamina D preesistente

(morbo di Crohn, 75 pz, di cui solo 22 in terapia steroidea: Eur J Gastr Hep 1995)

N.B.: elevata incidenza di effetti collaterali (ipercalcemia, intolleranza gastrointestinale) in quasi tutti gli studi (fino al 30% di ipercalcemia)

Indicazioni al trattamento:

terapia sostitutiva in caso di deficit dimostrato

terapia dell'iperparatiroidismo

alternativa al bifosfonato ?

PREPARAZIONI DI VITAMINA D DISPONIBILI

Colecalciferolo (vitamina D3): TRIDELTA, fl 100.000 U

Ergocalciferolo (vitamina D2): OSTELIN 800, fl 400.000 U

Calcifediolo (25-OH vit D3): DIIDROGYL, 1,5 mg/10 ml

Calcitriolo (1,25-OH vit D3): ROCALTROL, cp 0.25(G E 0.50(G

Alfacalcidolo (1-OH vit D3): DEDIOL, DISEON, cp 0,25(g, gtt 2(g/ml

ALTRI POSSIBILI INTERVENTI

CALCIO

donne in menopausa: assodata azione preventiva sulla perdita ossea, dubbia sulle fratture patologiche (vedi Osteoporos Int 1997, 7:23)

osteoporosi da steroide: pochi dati; in studi controllati meno efficace sia di bifosfonati che vitamina D; studio positivi oin pz trattati con steroidi per via inalatoria ad alte dosi (J Allergy Clin Immunol 1998)

IBD: calcio, 1 gr/die + Vit D2, 500 U/die per 1 anno: nessun beneficio (24 pazienti Aliment Pharmacol Ther 1996)

Indicazioni al trattamento:

in associazione a bifosfonati e/o vitamina D (specie in pazienti co inadeguato apporto)

da soli: probabilmente solo in caso di apporto di calcio inadeguato e/o di ipocalcemia

CALCITONIA: qualche evidenza che migliori la massa ossea in trattati con steroide (Br J Rheumatol 1997). In generale considerato assodato il suo effetto antalgico, non l'azione sulla massa ossea: Mai dimostrata una riduzione delle fratture (CMAJ 1996)

TESTOSTERONE: Arch Int Med 1996: Sustanon, 250 mg al mese i.m. in pz con asma in terapia steroidea: miglioramento della massa ossea

ESERCIZIO: beneficio in pz con IBD (Gastroenterology, 1998)

PREVENZIONE E TERAPIA OSTEOPOROSI IN IBD - PROPOSTA DI LINEE-GUIDA

PREVENZIONE PRIMARIA

1) Tutti i pazienti:

misure generali:

eliminare i fattori di rischio comportamentali (alcol, fumo, sedentarietà)

ridurre il rischio di cadute accidentali (farmaci etc)

dosaggio steroideo minimo indispensabile e per il minor tempo possibile

preparazioni topiche se possibile (non ci sono prove che schemi a giorni alterni o "pulse" riducano il rischio di osteoporosi).

adeguato intake di calcio (quantitativi raccomandati: 1 gr/die per adulti, 1,2gr/die adolescenti, 1,5 gr/die donne in menopausa) e vitamina D (50(g/die)

moderare l'intake di sodio (2-3 gr/die) per favorire assorbimento intestinale di calcio

determinazione periodica dei livelli ematici di calcio, vitamina D e paratormone e correzione di eventuali anomalie (soprattutto se terapia steroidea o sospetto malassorbimento)

2) Pazienti in terapia steroidea o in procinto di iniziare ciclo di terapia steroidea

se presenti altri fattori di rischio per osteoporosi (osteopenia preesistente, età superiore a 50 anni, menopausa o premenopausa, familiarità per osteoporosi, concomitanti patologie ad effetto negativo sulla massa ossea)

donne in menopausa o con amenorrea secondaria: estrogeni

negli altri casi: considerare bifosfonati (durata: 3-5 anni)

- etidronato ciclico (400 mg/die per 2 settimane ogni 13 settimane):

- alendronato, 10 mg/die

in assenza di fattori di rischio: considerare trattamento con calcio (es: 500-1000 mg/die) e vitamina D (es: 10 (g/die)

PREVENZIONE SECONDARIA

Valutazione mineralometrica (nel mondo ideale):

alla diagnosi in tutti

ogni 2-3 anni in assenza di terapia steroidea

ogni 6 mesi per 2 anni in caso di terapia steroidea

In caso di documentata osteopenia od osteoporosi

donne in menopausa o con amenorrea secondaria: estrogeni se non controindicati (altrimenti vedi sotto)

altri pazienti (comprese donne >65 anni)

valutare per ipogonadismo

considerare bifosfonati (soprattutto se osteoporosi conclamata e/ o altri fattori di rischio)

TERAPIA (= in caso di fratture patologiche documentate)

escludere altre cause di frattura patologica

valutazione mineralometrica (a scopo prognostico e di monitoraggio terapia)

terapia con bifosfonati (considerare aggiunta di vitamina D: Es Rocaltrol 50, 1 cp/die, Ostelin 800, 1 fl i.m./sett))

PREVENZIONE E TERAPIA OSTEOPOROSI IN IBD - PROPOSTA DI LINEE-GUIDA (Da Eur J Gastro Hep 1998, 10:689)

Misure generali:

adeguato intake di calcio (eventuali integrazioni fino ad apporto di 1,5 gr/die)

esercizio

non fumare
cercare e trattare eventuali deficit di vitamina D

Donne post-menopausa:
densitometria
Se osteopenia terapia ormonale

Uomini sopra i 55 anni:
densitometria in tutti i pazienti con Crohn e in quelli con CU che hanno assunto steroide
Se osteoporosi misurare testosterone e se basso correggere
Se testosterone normale o non miglioramento densitometrico dopo correzione: bifosfonati

Tutti i pazienti trattati con steroide
- dosaggio minimo, eventualmente topico o budesonide
trattamento con calcio e vitamina D (es: 800 U Vit D3)
densitometria ogni anno finchè dura il trattamento
se osteoporosi: considerare bifosfonati

Tutti i pazienti con fratture patologiche
densitometria
terapia con HRT e/o bifosfonati

N.B.: sospendere bifosfonati dopo 2 anni se persiste peggioramento densitometrico (> 4% all'anno)
Durata trattamento: bifosfonati almeno 3 anni; per HRT anche 10

RACCOMANDAZIONI DI STOCKBRUGGER (LETTURA 18.9.98)

In tutti:
sospendere fumo
incoraggiare esercizio fisico
trattamento con bifosfonati in caso di osteoporosi severa

Donne postmenopausa:
- HRT
- considerare aggiunta bifosfonati in caso di osteopenia documentata