



## Introduzione:

L'**osteoporosi** è una malattia caratterizzata da una riduzione della massa ossea e da una alterazione della struttura (micro architettura) del tessuto osseo che rende il nostro scheletro più fragile e quindi a maggior rischio di fratture (spontanee o da traumi lievi). Le sedi a maggior rischio di frattura sono le vertebre soprattutto quelle dorso- lombari, il femore e il polso e più raramente l'omero, il bacino, la caviglia e il piede. In Italia circa 5 milioni di persone sono interessate da questa malattia e più dell'80% sono donne in post-menopausa. L'osteoporosi è una malattia silente in quanto il primo segno è la frattura. Le fratture delle ossa lunghe (femore, radio, omero, metatarsi) si associa sempre ad un dolore intenso mentre quelle delle vertebre sono spesso asintomatiche o talora si possono presentare con un dolore iniziale intenso che tende poi a cronicizzare. La frattura vertebrale determina una accentuazione della cifosi dorsale e la riduzione della statura. L'osteoporosi si può classificare in primaria o secondaria.

L'**osteoporosi primaria** è quella legata alla naturale riduzione della massa ossea e viene classificata in **post menopausale**, se innescata e sostenuta dalla riduzione degli estrogeni che caratterizza questa fase della vita della donna, e **senile** se legata all'invecchiamento.

Per quanto concerne l'**osteoporosi primaria post menopausale**, essa è legata alla riduzione progressiva degli estrogeni, ormoni chiave che regolano la funzione dell'apparato sessuale nel periodo fertile della donna, ma che sono fondamentali per la crescita e lo sviluppo armonico del nostro scheletro e per l'acquisizione ed il mantenimento di una adeguata massa ossea. La perdita di massa ossea che si determina nel periodo post menopausale nel corso degli anni è molto variabile (20-30%) ed il rischio di sviluppare o meno l'osteoporosi dipenderà dalla massa ossea iniziale (cioè quella acquisita nella fase di maturazione scheletrica che ha il suo picco tra i 16 e 18 anni nel sesso femminile), dalla rapidità della riduzione del livello di estrogeni nel periodo menopausale, dai livelli di vitamina D, dall'introduzione di calcio con la dieta e dalla attività fisica. In particolar modo, tanto più rapida è la riduzione degli estrogeni tanto maggiore sarà il decadimento della quantità e della qualità dell'osso.

L'**osteoporosi secondaria** è quella legata ad altre malattie (malattie endocrine, malattie gastrointestinali, malattie ematiche) oppure all'uso di particolari farmaci.

Sono infine fattori favorenti l'osteoporosi anche il fumo di sigaretta, l'alcol, il caffè, la magrezza, un'alimentazione carente di calcio, la vita sedentaria, un menarca tardivo e la menopausa precoce.

## L'osteoporosi da inibitori dell'aromatasi

Per quanto concerne l'**osteoporosi secondaria ai farmaci** tra questi troviamo gli **inibitori della aromatasi** (letrozolo, anastrozolo, exemestane) che sono ormai diventati la **terapia cardine** per il trattamento dei tumori della mammella endocrinoreponsivi nelle donne in postmenopausa, tumori che rappresentano circa il 70% di quelli diagnosticati dopo la menopausa.

I tumori endocrinoreponsivi sono stimolati nella loro crescita dagli estrogeni che sono presenti anche nella donna in post-menopausa. Infatti, azzerata la produzione estrogenica delle ovaie nell'organismo femminile anche in menopausa questi ormoni vengono prodotti a livello del surrene e del grasso periferico attraverso un processo di trasformazione degli androgeni grazie alla attività di un enzima chiamato aromatasi. Pertanto nelle donne in post menopausa che sviluppano un cancro della mammella ormonoreponsivo sarà necessario spegnere questa produzione attraverso appunto l'inibizione di

questo enzima. E' intuitivo comprendere come, il completo azzeramento della produzione estrogenica (super-menopausa) determinato dagli inibitori dell'aromatasi, che permette di ottenere l'effetto protettivo sul tumore, determina un ulteriore decadimento della qualità e della quantità dell'osso favorendo l'osteoporosi. Visto il rapido azzeramento estrogenico indotto dagli inibitori delle aromatasi il rischio di sviluppare una frattura osteoporotica cresce in queste donne già nei primi 12 mesi di terapia. Il rischio continua poi ad incrementare nel tempo e più lungo è il periodo di trattamento e maggiore sarà il rischio di frattura. La terapia standard per il trattamento dei tumori endocrinoresponsivi è di 5 anni ma può essere prolungata a 10 anni nelle donne a maggior rischio di recidiva. Ovviamente, la situazione scheletrica di partenza è importante: se prima di iniziare la terapia con inibitori dell'aromatasi vi è già stata una frattura o se si è già a conoscenza di una massa ossea ridotta, il rischio di frattura aumenta ulteriormente. Infine, bisogna segnalare anche che le fratture legate alla terapia con inibitori dell'aromatasi avvengono in presenza di un esame densitometrico (MOC/DEXA) quasi normale o solo modicamente ridotto. Poiché le fratture avvengono spesso come abbiamo detto in modo asintomatico e la massa ossea non sempre è significativamente alterata, per monitorare la situazione è utile misurare l'altezza della paziente (la perdita di 1-2 cm di altezza è già un valido sospetto di danno alla colonna) ed effettuare esami ematici specifici per il metabolismo dell'osso (calcio, vitamina D, paratormone).

## Cosa fare?

La terapia con inibitori dell'aromatasi rappresenta oggi la prima scelta di trattamento per il tumore della mammella ormonoresponsivo post menopausale ed è parte integrante della vita quotidiana di oltre 250.000 donne ogni anno. Siccome, sappiamo però che la terapia ha un effetto negativo sullo scheletro è bene avviare nelle donne in menopausa, contemporaneamente alla terapia adiuvante (preventiva) del tumore della mammella con inibitori dell'aromatasi, un trattamento che protegga la salute dell'osso. Questo trattamento di prevenzione del danno osseo è tanto più necessario quanto più si dovrà prolungare la terapia con gli inibitori dell'aromatasi.

Dal momento che il danno scheletrico da inibitori dell'aromatasi è precoce e subdolo, in quanto spesso asintomatico e non misurabile, l'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) ha reso rimborsabile fin dal 2015 il trattamento antiassorbitivo (farmaci che inibiscono il riassorbimento osseo) per le donne in trattamento adiuvante e recentemente ha reso possibile l'avvio di questi farmaci in prevenzione primaria, cioè contemporaneamente all'avvio del trattamento con inibitori prima che si verifichi un evento avverso (riduzione della massa ossea o frattura).

## Come prevenire la fragilità ossea?

1. Garantire la normalizzazione dei livelli di vitamina D è fondamentale per il benessere dell'osso ma non efficace da sola per ridurre il rischio di riduzione della massa ossea o di frattura
2. Utilizzare farmaci antiassorbitivi su indicazione dell'oncologo per tutto il periodo di assunzione dell'inibitore dell'aromatasi. Per rendere il trattamento efficace è necessaria una assoluta aderenza alle indicazioni fornite dal medico
3. Valutare la salute dell'osso al termine del trattamento con inibitori dell'aromatasi per capire se sospendere i farmaci antiassorbitivi oppure proseguire con la terapia

## Quali farmaci abbiamo a disposizione?

**Bisfosfonati:** si tratta di farmaci che sono in grado di fissarsi elettivamente sulle superfici ossee, bloccando l'attività di degradazione dell'osso con conseguente aumento della densità scheletrica. Sono abbastanza ben tollerati soprattutto nella formulazione settimanale anche se possono dare disturbi gastrici. Per tale motivo vanno assunti a digiuno al mattino e si consiglia per circa mezz'ora di non sdraiarsi né di piegarsi ma di mantenere il busto eretto. A dosi molto elevate, che non sono quelle che vengono impiegate per l'osteoporosi, possono causare nell'1% dei pazienti osteonecrosi mandibolare (ONJ) che consiste in una osteomielite (infezione ossea determinata da batteri) che interessa la mascella o la mandibola e che viene favorita da interventi odontoiatrici quali estrazioni dentali o impianti. Alle dosi impiegate per l'osteoporosi il rischio per terapie inferiori a 3 anni e senza fattori di rischio associati (fumo, diabete, uso di immunosoppressori, cortisone e alcol) è minimale e pertanto non richiede particolari precauzioni. Nelle pazienti che devono eseguire un trattamento per un tempo superiore ai 3 anni o che presentano fattori di rischio associati si consiglia una adeguata igiene del cavo orale con controlli odontoiatrici regolari (almeno ogni 6 mesi) e nel caso si rendesse necessario eseguire estrazioni dentali o altri interventi odontoiatrici è fondamentale discutere con il dentista e l'oncologo l'eventuale sospensione del farmaco.

La maggior parte dei bisfosfonati sono formulazioni orali in compresse eccetto l'a. zoledronico che è in formulazione endovenosa.

**Denosumab:** si tratta di un anticorpo monoclonale in grado di neutralizzare una citokina che si chiama RANKL che controlla l'attività degli osteoclasti, le cellule che determinano la degradazione dell'osso. A tutti gli effetti lavora come i bisfosfonati determinando un effetto anti-riassorbitivo ma con alcune peculiarità: 1) l'effetto anti-riassorbitivo cessa alla sospensione del farmaco; 2) maggiore effetto rispetto ai bisfosfonati classici sulla densità ossea; 3) la terapia cronica porta ad un costante aumento dell'attività ossea a differenza dei bisfosfonati classici dove dopo 3 anni si ottiene una stabilizzazione della densità. Si tratta di un farmaco che viene somministrato sotto cute ogni 6 mesi e come per i bisfosfonati classici è correlato ad un rischio raro di osteonecrosi mandibolare. Valgono pertanto le stesse precauzioni nella cura del cavo orale descritte per i bisfosfonati.

### **Cosa devo fare all'avvio e durante il trattamento con Bisfosfonati o Denosumab?**

- Siccome prevenire è meglio che curare, all'avvio di un trattamento con Bisfosfonati o Denosumab è sempre utile eseguire una valutazione odontoiatrica basale, avvisando il dentista dell'avvio del trattamento. Se necessari trattamenti chirurgici del cavo orale è utile eseguirli prima dell'avvio della terapia con anti-riassorbitivi. Durante la terapia è necessario mantenere una adeguata igiene del cavo orale effettuando regolari controlli dentistici.
- Assumere la vitamina D secondo le indicazioni del medico con costanza per tutto il periodo di trattamento
- Assumere con la dieta la quantità di calcio quotidiana necessaria

### **Oltre le terapie**

In aggiunta alle terapie specifiche per il trattamento o la prevenzione della osteoporosi correlata all'uso degli inibitori dell'aromatasi resta fondamentale anche il nostro stile di vita.

Pertanto è necessario:

1. Evitare le cattive abitudini: alcol e fumo
2. Assumere con la dieta una adeguata quantità di calcio e vitamina D
3. Fare esercizio fisico moderato ma costante

### **Evitare cattive abitudini**

Il fumo è un fattore di rischio per l'osteoporosi. Infatti, i soggetti fumatori ed ex-fumatori presentano un aumentato rischio di frattura rispetto ai non fumatori. Il fumo si associa a diversi altri fattori di rischio per l'osteoporosi tra cui la menopausa precoce e la magrezza eccessiva.

Anche l'alcol è un fattore predisponente l'osteoporosi in quanto un uso eccessivo e prolungato determina una interferenza nel processo di sintesi del tessuto osseo, una modificazione del microambiente cellulare ed ormonale del tessuto. Inoltre, aumenta il rischio di cadute ed è associato ad una insufficiente assunzione di vitamina D e calcio.

Si segnala anche che l'estrema magrezza si associa ad un'aumentata perdita di massa ossea. Le persone con un BMI di 20Kg/m<sup>2</sup> hanno un rischio di frattura raddoppiato rispetto ai soggetti normopeso.

### **Assumere con la dieta una adeguata quantità di calcio e vitamina D**

Una dieta bilanciata che comprenda un corretto introito di calcio, vitamina D, proteine e altri nutrienti importanti per le ossa è un fattore essenziale per la salute dello scheletro.

In media gli adulti, in un'età compresa tra i 19 e i 50 anni, hanno bisogno di 1 grammo al giorno di calcio. Questo livello aumenta a 1,2 grammi al giorno per le donne tra i 51 e i 70 anni ed a 1,3 grammi al giorno per le donne in dolce attesa. Sorprendentemente la maggior parte degli individui non assorbe il giusto apporto di calcio attraverso l'alimentazione.

Gli alimenti ricchi di calcio sono il latte e i suoi derivati, ma al contrario di quello che si pensi, non sono gli unici cibi che contengono elevata quantità di calcio. Le principali fonti di calcio sono:

1. **Yogurt e formaggio** – in assoluto tra gli alimenti più ricchi di calcio rientrano il latte, lo yogurt e i formaggi. Fra i prodotti “made in Italy”, il parmigiano contiene un'elevatissima percentuale di calcio (ogni 28 grammi contengono circa il 33% della quantità di calcio da assumere in un giorno). In generale i formaggi stagionati sono alimenti senza lattosio con quantità di calcio più elevate rispetto a quelli freschi e possono essere tranquillamente assunti da chi è intollerante a questo zucchero. Una tazza di yogurt contiene, invece, il 30% del fabbisogno quotidiano di calcio ed è un prodotto molto importante per la nostra salute grazie alla presenza di probiotici, vitamina B2 e B12.
2. **Alimenti vegetali a foglia verde** – tra gli alimenti più ricchi di calcio menzioniamo broccoli, spinaci e cavolo. Una tazza di cavolo verde bollito contiene un quarto della quantità di calcio di cui ha bisogno il nostro corpo in un giorno.
3. **Pesce** – alici e salmone sono cibi ricchi di calcio. 92 grammi di alici contengono il 35% del fabbisogno giornaliero di calcio. Se ti spaventa la presenza di mercurio nei pesci, entrambi alici e salmone hanno una quantità elevata di selenio, il quale neutralizza gli effetti tossici del mercurio stesso.

4. **Semi di sesamo e di lino** – i semi di sesamo apportano una cospicua quantità di calcio. Un cucchiaino di semi di sesamo (circa 15 grammi) nasconde 126 mg di calcio, mentre un cucchiaino di semi di lino ne contiene 38. Entrambi i prodotti sono ottimi per arricchire pane, insalate e minestre.
5. **Fagioli e lenticchie** – oltre ad essere fonte di calcio (circa il 24% dell'apporto giornaliero), fagioli e lenticchie contengono anche un'alta concentrazione di fibre, proteine, ferro, zinco, folati, magnesio e potassio.
6. **Mandorle** – le mandorle contengono non solo calcio ma anche magnesio e ferro. Il loro contenuto di grassi e proteine incide sulla salute del nostro cuore abbassando il livello di colesterolo dannoso nel sangue.
7. **Soia** – la soia è un legume ad alta digeribilità dalle numerose proprietà, possiede calcio, magnesio, ferro, vitamine ma anche molte proteine, grassi non nocivi, lecitina e glucidi. Dal latte di soia deriva il Tofu che contiene il 14% della quantità giornaliera di calcio necessaria per il corpo.
8. **Rabarbaro** – il rabarbaro è tra gli alimenti vegetali ricchi di calcio e contiene anche molte fibre.
9. **Quinoa** – la quinoa, come gli spinaci e la barbabietola, è una pianta erbacea della famiglia delle Chenopodiaceae. Essa contiene tra 60 e 100 mg di calcio ogni 100 grammi e presenta, inoltre, un contenuto elevato di potassio, zinco e proteine.
10. **Fichi secchi** – tra i gli alimenti ricchi di calcio senza lattosio, ci sono anche i fichi secchi. Otto fichi secchi contengono circa la stessa quantità di calcio presente in un bicchiere di latte.

**E' molto importante differenziare l'introito di calcio con l'alimentazione anche perché per una dieta corretta per la salute è utile minimizzare l'uso di latte, latticini e derivati.**

Oltre ai cibi, sono disponibili anche alcune **acque minerali** che presentano un elevato contenuto di calcio.

## **La vitamina D**

La presenza di vitamina D è necessaria per il nostro organismo in quanto favorisce l'assorbimento di calcio contenuta negli alimenti e garantisce una adeguata protezione ossea ma anche una buona funzione della muscolatura per la quale contribuisce a migliorare il tono e la forza. La vitamina D si forma principalmente grazie alla esposizione della nostra pelle al sole per cui alle nostre latitudini si forma solo nel periodo estivo. Con l'invecchiamento però la nostra pelle è meno efficace nella produzione di vitamina D, infatti le persone anziane ne producono un decimo dei soggetti più giovani.

Sono alimenti ricchi di vitamina D il salmone, olio di fegato di merluzzo, sgombro, tonno, aringa, sardine, anguilla, uova. In media l'introito di vitamina D raccomandata è di 400-800 unità al giorno.

In condizioni di carenza va ovviamente prevista un supplemento che va personalizzata in base allo stato carenziale del singolo individuo (ad esempio sono necessari elevati dosaggi di vitamina D in caso di ridotta esposizione solare cronica o forzata, malassorbimento o assunzione di farmaci come cortisone o anticonvulsivanti).

## **Fare esercizio fisico**

Dopo la menopausa l'esercizio fisico diventa fondamentale per il mantenimento della massa ossea e della forza muscolare. Oltre a conservare la massa ossea, il principale obiettivo dell'esercizio fisico è aumentare la massa muscolare per migliorare la funzione, l'equilibrio e la forza muscolare. Un ridotto tono muscolare e uno scarso equilibrio possono favorire cadute e fratture. L'effetto positivo dell'esercizio fisico sull'osso dipende sia dal tipo sia dell'intensità dell'attività fisica. L'esercizio fisico ha dimostrato di favorire un modesto miglioramento della densità minerale ossea di circa 1-2 %. I programmi degli esercizi dovrebbero essere scelti in base alle esigenze e alle capacità di ciascuno, specialmente in presenza di osteoporosi. La vita sedentaria invece determina un progressivo impoverimento della struttura scheletrica. Inoltre, l'attività fisica regolare permette anche un miglioramento della prognosi di cancro alla mammella e controlla anche la sintomatologia clinica (dolori articolari) spesso correlata all'uso degli inibitori dell'aromatasi ed alla menopausa. Si consigliano almeno 30-40 minuti al giorno di esercizio fisico contro gravità di intensità moderata come ad esempio la camminata o il ballo. Possono essere utili anche esercizi di aerobica e di resistenza adeguati all'età. Per chi non può svolgere attività fisica per altre co-patologie sarebbe utile eseguire della ginnastica posturale. In presenza di osteoporosi è bene evitare sovraccarichi del rachide, movimenti in torsione e flessione del tratto dorso lombare. Praticare esercizio fisico regolare permette inoltre di ridurre il rischio di cadute accidentali, sulle quali è anche necessario effettuare una prevenzione anche ambientale attraverso l'utilizzo di adeguate calzature, l'eliminazione di ostacoli domestici (tappeti, superfici scivolose) e una corretta illuminazione degli ambienti.

Stampato nel 2019 con il contributo di:

