

L'ORMONE CHE RIMODELLA LE OSSA

Il ruolo del dhea nell'osteoporosi postmenopausale (OPM)



di Ascanio Polimeni



L'osso è un tessuto in continuo rimodellamento dovuto all'equilibrio dinamico tra processi di neosintesi e processi di riassorbimento. La funzione principale degli osteoblasti è quella di sintetizzare la matrice organica dell'osso e di favorirne la mineralizzazione; il ruolo principale degli osteoclasti consiste nella formazione delle cavità di riassorbimento e nella dissoluzione sia della matrice organica che di quella minerale. Quando i processi di riassorbimento prevalgono su quelli di sintesi, si parla di "disaccoppiamento" del rimodellamento osseo, che condiziona una graduale e progressiva riduzione della massa ossea.

Nelle donne sane in premenopausa, l'entità del riassorbimento osseo e della neoformazione dello stesso tessuto sono strettamente collegati; così se per qualsiasi ragione il riassorbimento osseo tende ad incrementare, allo stesso tempo ci sarà un'adeguata sintesi di nuovo tessuto. Come risultato di questi meccanismi di controllo, la quantità totale di tessuto osseo rimane relativamente costante. Questo processo di rimodellamento determina lo stato di salute delle ossa, in quanto aree di tessuto che sono state danneggiate in relazione all'invecchiamento o da traumi ripetuti possono essere così fisiologicamente riparate. D'altra parte, dopo la menopausa, il riassorbimento osseo e la formazione di nuovo tessuto tendono a disaccoppiarsi, mentre il grado del riassorbimento aumenta significativamente; in questo periodo la formazione di nuovo tessuto osseo tende a manifestarsi con un ritmo più lento ed in alcune donne può addirittura essere deficitaria. Di conseguenza, il salutare processo di rimodellamento, che caratterizza gli anni che precedono la menopausa, viene rimpiazzato da un anomalo stato di perdita ossea.

Oltre i fattori di rischio della più svariata natura, quelli ormonali, come conseguenza del decadimento della funzione gonadica, assumono un ruolo preminente nella patogenesi dell'osteoporosi post menopausale. Mentre negli anni passati si è data fondamentale importanza alla carenza estrogenica, come fattore patogenetico primario

dell'osteoporosi post menopausale, attualmente il mito degli estrogeni è stato notevolmente ridimensionato; l'interesse dei ricercatori di tutto il mondo appare orientato anche verso altri ormoni, come il progesterone naturale, il Dhea, il pregnenolone ed il testosterone, i quali si stanno rivelando di importanza fondamentale nella cura della patologia osteoporotica, in modo complementare alla terapia sostitutiva estrogenica.

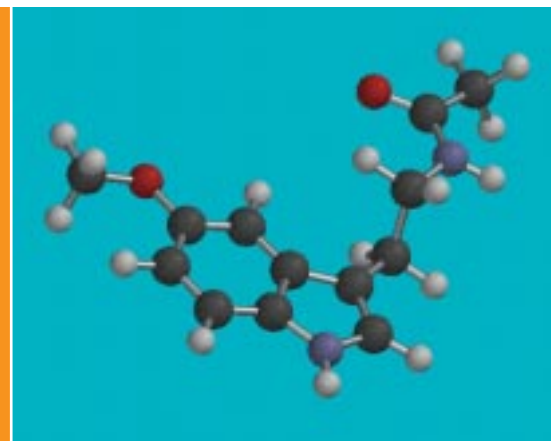
Per quanto riguarda il ruolo del Dhea nell'ambito della patologia osteoporotica, i ricercatori di tutto il mondo non sono ancora giunti ad una conclusione univoca, anche se la maggior parte degli studi depone per un ruolo ben definito dell'ormone surrenalico nella fisiopatologia dell'osteoporosi postmenopausale, se non altro come precursore degli altri ormoni sessuali (estrogeni e testosterone) le cui funzioni sul metabolismo del tessuto osseo sono state ampiamente dimostrate. D'altra parte, fino ad oggi, sono stati effettuati solo pochi studi scientifici rigorosi sul Dhea ed in particolare sul suo ruolo nella patologia osteoporotica ed un responso definitivo potremmo averlo solo nei prossimi anni. Le osservazioni cliniche dei medici che lo prescrivono da anni, da solo o in associazione agli estrogeni nella terapia sostitutiva della menopausa, hanno messo in evidenza un incremento della densità ossea, nonché l'ottimizzazione dei suoi parametri clinici e di laboratorio nelle pazienti che hanno assunto l'ormone per almeno sei mesi consecutivi.

Queste osservazioni, naturalmente, vengono a supportare la validità dei pochi lavori di ricerca che gli scienziati di tutto il mondo hanno effettuato sullo steroide rispetto ad altri ormoni, in particolare agli estrogeni.

Diversi studi autorevoli hanno messo in evidenza l'associazione tra menopausa, osteoporosi e bassi livelli plasmatici o salivari di Dhea. In uno di questi studi il livello plasmatico medio dello steroide, espresso in $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$, era rappresentato da 542 nelle donne in premenopausa, 197 nelle donne in postmenopausa e solo 126 nelle donne ovariectomizzate. In un gruppo di pazienti di età compresa tra i 55 e gli 85 anni è stata messa in evidenza una significativa correlazione tra i livelli plasma-

tici di Dhea (misurato come Dhea solfato) e densità ossea a livello vertebrale. In altre parole, le donne con elevati livelli di Dhea, hanno una maggiore massa ossea rispetto a quelle che presentano bassi livelli di Dhea. Poiché la massa ossea ed i livelli plasmatici di Dhea tendono a ridursi con il passare degli anni, probabilmente la ridotta produzione endogena dell'ormone surrenalico, che si osserva con il trascorrere dell'età, potrebbe essere importante causa dell'osteoporosi.

In un recente studio effettuato in Belgio è stata evidenziata una significativa correlazione tra livelli di Dhea solfato e densità ossea, in un gruppo di donne, dopo aver apportato le opportune correzioni ai parametri legati all'età. In un altro studio i livelli plasmatici di Dhea erano significativamente più bassi in donne 49enni con osteoporosi, rispetto a quelli rilevati in donne della stessa età non affette da osteoporosi. Sebbene i livelli plasmatici dell'ormone surrenalico tendessero a calare con il passare degli anni in entrambi i gruppi, le pazienti affette da osteoporosi presentavano livelli più bassi di Dhea in tutte le fasce di età prese in esame. Appare chiaro quindi come questi studi supportano i teorici benefici del Dhea nella prevenzione e nella cura dell'osteoporosi postmenopausale. Per ciò che attiene i meccanismi di azione attraverso i quali l'ormone surrenalico interverrebbe a livello del metabolismo osseo, questi possono essere espressione sia di una azione diretta dell'ormone, che mediata dagli ormoni sessuali di cui è precursore; sappiamo infatti che il Dhea, anche nel periodo menopausale, oltre ad essere prodotto dalle ghiandole surrenali, continua ad essere sintetizzato in piccoli quantitativi dalle ovaie, nonché da altri tessuti (pelle, sistema nervoso); da questi, attraverso il plasma, in cui è presente nella forma solfato, può raggiungere i



tessuti periferici, ove svolge le sue azioni sia direttamente che trasformandosi in estrogeno e testosterone. La conversione dello steroide in estrogeni e testosterone a livello periferico, può realizzarsi grazie all'intervento di diversi sistemi enzimatici e coenzimatici, il cui patrimonio è estremamente variabile in base all'età, al sesso, ma specialmente in base a fattori individuali di diversa natura, nonché a fattori tissutali; per tale motivo, lo steroide, viene trasformato negli altri ormoni sessuali in maniera diversificata da ciascun individuo ed in base ai tessuti interessati. La trasformazione biologica del Dhea negli altri ormoni sessuali, andrà verificata pertanto non solo mediante l'effettuazione dei test plasmatici o salivari, ma soprattutto in base all'osservazione clinica dei vari organi e tessuti bersaglio.

DHEA ED ESTROGENI

La riduzione del tasso plasmatico degli estrogeni, che si verifica dopo la menopausa, ha un ruolo fondamentale nella comparsa dell'osteoporosi e costituisce uno dei più importanti fattori che ne condizionano la maggiore incidenza nel sesso femminile. A riprova di ciò, nel periodo immediatamente successivo l'inizio della menopausa si verifica un'accentuata perdita di osso corticale e trabecolare, che è inversamente proporzionale ai livelli circolanti di estrone e di estradiolo e che viene ritardata dalla somministrazione sostitutiva di estrogeni. La carenza estrogenica si accompagna ad un incremento del turnover osseo, con prevalenza dei processi di riassorbimento rispetto a quelli di sintesi ed a una negativizzazione del bilancio del calcio.

Tuttavia non sono ancora del tutto chiari i meccanismi attraverso i quali gli estrogeni contribuiscono al mantenimento dell'omeostasi scheletrica. La recente identificazione e caratterizzazione di recettori per gli estrogeni su linee osteoblastiche, potrebbe suggerire una loro azione stimolante diretta, anche se non mancano evidenze a favore di meccanismi indiretti. In particolare, gli estrogeni stimolano la secrezione endogena di calcitonina e favoriscono l'assorbimento intestinale di calcio, attraverso l'induzione diretta dell'1-alfa-idrossilasi renale e la successiva conversione del 25-idrossicalciferolo in 1,25 diidrossicalciferolo.

Infine esistono evidenze circa un'azione inibitoria degli estrogeni nei confronti di alcuni fattori loca-

li, che stimolano i processi di riassorbimento quali l'interleuchina 1, il fattore di necrosi tumorale (TNF) e le prostaglandine.

A livello del tessuto osseo, il Dhea, come confermato da studi effettuati presso Università giapponesi e statunitensi, funge da fattore di produzione degli estrogeni ed in particolare dell'estrone; tale produzione si realizza a livello degli osteoblasti e sarebbe mediata dalla vitamina D3.

DHEA E PROGESTERONE

Il progesterone, per molti anni oscurato dall'interesse dei ricercatori di tutto il mondo a vantaggio degli estrogeni, è stato tenuto nel dimenticatoio, per essere riscoperto dal dott. J. Lee, i cui lavori sono stati convalidati da importanti ricerche effettuate in alcune Università statunitensi e regolarmente pubblicati.

Il ruolo del progesterone naturale nella fisiopatologia del tessuto osseo è facilmente deducibile in quanto l'osteoporosi può iniziare a manifestarsi già negli anni della premenopausa, quando il livello degli estrogeni risulta essere normale o addirittura elevato, come si osserva nelle donne in sovrappeso. Le irregolarità del ciclo caratteristiche di questo periodo, sono espressione di cicli anavulatori comportanti una mancata formazione di corpo luteo e quindi un deficit di progesterone.

Anche il manifestarsi della patologia osteoporotica nelle maratonete con cicli anavulatori e, quindi, la mancanza di tale affezione nelle atlete senza cicli anavulatori, fanno pensare ad un ruolo cardine svolto dal progesterone nell'osteoporosi. Tale ruolo si svolge prevalentemente sulla formazione di nuovo tessuto osseo attraverso l'attivazione sia della proliferazione che della differenziazione degli osteoblasti, nonché con un'azione antagonista sui recettori degli osteoblasti per i glucocorticoidi.

Grazie a queste sue proprietà, il progesterone è in grado di ricostruire realmente il tessuto osseo anche nelle pazienti anziane. Gli estrogeni invece, come esposto in precedenza, intervengono prevalentemente ostacolando il riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti; tale effetto di semplice tamponamento tende inoltre a scomparire nelle pazienti che iniziano ad assumere la terapia estrogenica in età avanzata. E' altresì da segnalare che una parte di progesterone endogeno, si trasforma perifericamente in estrogeno potendo quindi esercitare i suoi effetti a livello degli osteoclasti. Come per gli estrogeni ed il testosterone, il

Dhea può influire indirettamente anche sui livelli plasmatici di progesterone; sebbene l'ormone surrenalico non venga convertito direttamente in progesterone, esso può, attraverso un meccanismo a feed back, influenzarne la produzione. Ciò avviene poiché il Dhea ed il progesterone sono prodotti dallo stesso precursore, il pregnenolone; se il Dhea è presente nell'organismo in quantità sufficienti, il pregnenolone si converte primariamente in progesterone piuttosto che in Dhea.

DHEA E TESTOSTERONE

La relazione tra i livelli degli ormoni androgeni e la densità ossea è stata ampiamente studiata dai ricercatori di tutto il mondo, specialmente nei soggetti anziani di sesso maschile; il testosterone, non solo negli uomini ma anche nelle donne, è ritenuto in grado di stimolare la formazione di nuovo tessuto osseo, influenzando altresì positivamente sull'assorbimento del calcio. Infatti, recettori specifici per gli androgeni sono stati evidenziati a livello degli osteoblasti che vengono stimolati dagli stessi, sia nella proliferazione che nella differenziazione. Accurate misurazioni hanno dimostrato l'importanza della riduzione dei livelli circolanti degli androgeni e dei loro metaboliti nella genesi dell'OPM: nel sangue, nella saliva, nelle urine delle pazienti affette da tale patologia si riscontrano valori significativamente ridotti rispetto a quelli dosati in donne sane di pari età e di pari condizione climaterica. Da non trascurare inoltre il fatto che il testosterone e l'androstenedione, nella postmenopausa, vengono convertiti in estrogeni (estrone) a livello del tessuto adiposo da specifiche aromatasi. Dall'analisi degli studi effettuati fino ad oggi emerge che, mentre la trasformazione del Dhea in estrogeni a livello del tessuto osseo avviene con una certa continuità, quella del Dhea in testosterone non rappresenta una regola, specialmente nei soggetti di sesso maschile, a meno che l'ormone surrenalico non venga assunto in dosi elevate; per tale motivo, nei pazienti che assumono il Dhea, oltre a valutarne attentamente la clinica, andranno effettuati ciclicamente dosaggi plasmatici o salivari dello stesso e degli ormoni di cui è il precursore per verificarne la conversione stessa. Naturalmente, nei casi in cui si osserva una insufficiente o una mancata produzione di testosterone a partire dall'ormone surrenalico e qualora l'indagine clinico anamnestica metta in evidenza la necessità di un suo uti-



lizzo, sarà opportuno integrare la cura con il testosterone stesso, utilizzando preferibilmente quello di derivazione naturale per via transcutanea.

AZIONI DIRETTE DEL DHEA A LIVELLO OSSEO

Lo steroide esercita questa azione legandosi direttamente ai recettori per gli estrogeni e per il testosterone localizzati, i primi specialmente a livello degli osteoclasti ed i secondi a livello degli osteoblasti; in questa maniera il Dhea, come estrogeno ed in particolare il suo metabolita, il 5- androstene-3 β -17 β -diolo, può inibire il riassorbimento

osseo ed allo stesso tempo, come androgeno, stimolare la formazione di nuovo tessuto. Da non trascurare sono altresì gli effetti osteosintetici del Dhea mediati dall'induzione dell'IGF-1, nonché l'azione antiosteoclastica indiretta svolta dall'ormone mediante un'azione inibitrice su alcune citochine proinfiammatorie come l'interleuchina 6 ed il TNF che aumentano con l'età.

DHEA E METABOLISMO DEL CALCIO

Alcuni ricercatori ungheresi hanno messo in evidenza un possibile ruolo del Dhea nella regolazio-

ne del metabolismo del calcio. Il dottor Bollo, confermando alcuni lavori effettuati in altre Università del mondo, ha osservato bassi livelli di Dhea in un gruppo di donne in postmenopausa affette da osteoporosi. Egli ha anche evidenziato che quando veniva loro somministrato del calcio per via endovenosa, i livelli plasmatici dello stesso rimanevano elevati per un periodo insolitamente lungo; allorché le pazienti assumevano lo steroide (100 mg al giorno, per via orale per 7 giorni) la calcemia tendeva a normalizzarsi, suggerendo che il metabolismo del calcio si era riattivato. Il Dhea quindi influisce anche sul metabolismo del calcio probabilmente attraverso un effetto mediato dalla vitamina D.

DHEA, OSTEOPOROSI, ORMONI DELLO STRESS E ARTRITE REUMATOIDE

Bassi livelli di Dhea sono stati individuati in donne affette da artrite reumatoide, una condizione che frequentemente si associa con l'osteoporosi.

In uno studio effettuato su 49 donne in postmenopausa con artrite reumatoide, i livelli di Dhea, misurati come solfato, erano significativamente più bassi che nei gruppi di soggetti sani di con-

trollo; i livelli di Dhea risultavano essere ancora più bassi nelle pazienti in terapia con corticosteroidi. Questa scoperta non è sorprendente in quanto si sa da anni che l'assunzione protratta di corticosteroidi tende a ridurre i livelli di Dhea. Nel gruppo di pazienti non in terapia cortisonica, i livelli di Dhea erano correlati significativamente con la densità ossea misurata a livello delle anche, del femore ed a livello vertebrale. I valori dello stesso ormone erano in grado di influire sulla densità ossea anche nelle pazienti in terapia con cortisonici; questo studio suggerisce che il Dhea potrebbe essere di utilità ai pazienti con artrite reumatoide. I corticosteroidi sono una importante causa di osteoporosi, presumibilmente in quanto impoveriscono l'organismo di Dhea; essi inoltre favoriscono la patologia osteoporotica influenzando negativamente sull'assorbimento intestinale del calcio ed inducendo quindi un iperparatiroidismo secondario. Da non trascurare infine una loro azione di attivazione degli osteoclasti nonché di inibizione degli osteoblasti. La somministrazione contemporanea di Dhea alle terapie cortisoniche, potrebbe contrastarne gli effetti negativi a livello del metabolismo osseo in virtù della sua azione antigiucocorticoide.

BIBLIOGRAFIA

- Okumus B et al. The relationship between dheas levels and bone density, lipids and hrt in premenopausal and postmenopausal women. *Women Health* 2004 Nov; 13(9):993-9.
- Morales A.J.; Nolan J.J.; Nelson J.C.; Xen S.S.: Effects of replacement doses of dhea in men and woman of advancing age; Department of reproductive medicine, University of California School of medicine, La Jolla CA. *Endocrin. Metab. (U.S.)* 78(6), p. 1360-7; 06-1994.
- Akwa Young J. Kahhadjk et coll.: "Neurosteroids".
- Sommer J. et al. - Polimorphysm in the p450c17 aromatase genes: association with sex steroid levels and bone mineral density in postmenopausal women - *J. Clin. End. Met.* 2004 Jan - (1) 344-51.
- Labrie F. et al. Extragonadal synthesis of sex steroids, intracrinology *Ann Endocr.* 2003 Apr. 64 (2) 95-107.
- Marcelli C. - Can dhea be used to prevent bone loss and osteoporosis? - *Joint Bone Spine* 2003 Feb. 50 (1): 1-7.
- Takayanigy et al. DHEA as a possible source for estrogen formation in bone cells: correlation between BMD and serum dheas in postmenopausal women. *Mech Ageing Dev* 2002 April-30; 123 (8) 1101 - 6.
- Tanaka S et al. Androgens in the treatment of osteoporosis. *Nippon Rinsho* 2002 Mar 115(3):3365-72 - Cormier C et al - Dhea in bone and joint diseases - *Joint Bone Spine* 2001 Dec 68 (6) 588 - 94.
- Villareet DT et al. - Effect of dhea replacement on bone mineral density and body composition in elderly women and men - *Clin Endocr.* 2000. 53 : 561 - 68.
- Garnero et al. - Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and risk of fractures in postmenopausal women. The OFELY study *J Bone Min Res.* 2000 -15:1526-36.
- Haden et al. - Effects of age on dheas, IGF-1, and IL-6 levels in women. *Calcif Tissue Int* 2000; 66:414-18
- Fiter et al. Weak androgen levels, glucocorticoid therapy and bone mineral density in postmenopausal women with rheumatoid arthritis - *Joint Bone Spine* 2000-67(3):199-203.
- Labrie, Diamond et al. - Effect of 12 months dhea replacement therapy on bone, vagina and endometrium in postmenopausal woman - *Jclin Endocr Metab.* 1997 Oct 82 (10) 3498-505.
- Miklos S et al. - DHEAS in the diagnosis of osteoporosis. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 1995; 66 (3-4) 139 : 46. TOK Ec. The effect of circulant androgens on bone mineral density in post-menopausal women - *Maturitas* 2004 Jul 48(3):235-242.