

Artrosi nel Progetto Menopausa Italia

Alessandra Graziottin, Sonia Baldi*

Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica - Ospedale San Raffaele Resnati, Milano

*Board scientifico Progetto Menopausa Italia

L'obiettivo del lavoro è rivedere sinteticamente le evidenze a favore di una ormonosensibilità delle strutture articolari e muscolari e della possibilità di modulare l'evoluzione della patologia degenerativa articolare con un appropriato regime terapeutico di cui può far parte anche la terapia ormonale sostitutiva. Una terapia la cui indicazione non può essere generica né generalizzata, come se tutte le donne fossero uguali tra loro dal punto di vista della vulnerabilità a malattie diverse, ma mirata a quelle donne che condividono un simile profilo fisiopatologico di rischio per una data patologia. Nel caso delle artralgie sintomatiche di un'osteoartrite (OA), patologia degenerativa delle articolazioni, si tratta di circa il 25% delle donne in perimenopausa.

In questa ottica, il Progetto Menopausa Italia ha già pubblicato dei dati relativi alla menopausa, uso di terapia ormonale sostitutiva e rischio di sviluppare osteoartrite.

INTRODUZIONE

La scoperta della distribuzione ubiquitaria dei recettori per gli ormoni sessuali e, in particolare, per gli estrogeni, da plausibilità fisiopatologica all'evidenza epidemiologica di una diversa vulnerabilità a malattie che interessano distretti lontani dagli organi, tradizionalmente considerati ormono-dipendenti perché correlati alla riproduzione. Fino al 1995, gli unici recettori ormonali per gli estrogeni, ora chiamati alfa, erano stati scoperti a livello dell'ipotalamo, della mammella e degli organi genitali femminili. Questo fatto, coerente con l'esaurimento della funzione riproduttiva, e delle funzioni ad essa correlate, quali il ciclo mestruale, non spiegava però la sintomatologia sistemica che colpisce molte donne durante e dopo la menopausa; e nemmeno l'accelerato invecchiamento globale che colpiva le donne affette da menopausa precoce. La scoperta, nel 1995, da parte di Kuiper e collaboratori del Karoliska Institute di Stoccolma, di un secondo tipo di recettori estrogenici, ora chiamati beta, ha dato plausibilità fisiopatologica alla molteplicità di sintomi sistemici che la donna riporta dopo la menopausa (Kuiper e coll 1998). Oggi, sappiamo che i

recettori beta sono ubiquitari e numericamente molto più rappresentati degli alfa. E mentre i recettori alfa mediano soprattutto le azioni di tipo riproduttivo e proliferativo degli estrogeni, i recettori estrogenici beta ne mediano le azioni di tipo antiproliferativo e riparativo.

Questa differenza funzionale si estrinseca non solo per la diversa tipologia del recettore, ma anche per la diversa concentrazione dell'uno o dell'altro tipo a livello cellulare e tissutale. La possibilità di formare all'interno della cellula omodimeri di tipo alfa oppure di tipo beta, (in cui si legano funzionalmente, rispettivamente, due recettori di tipo alfa o due di tipo beta) o eterodimeri alfa+beta, in cui si uniscono due diversi tipi di recettori, aumenta la complessità del quadro biologico a livello recettoriale. Questi complessi a loro volta possono interagire con molecole aventi funzione di co-iniziatori o corepressori, nonché con i recettori di altri ormoni sessuali. Anche per il recettore progestinico esistono due sottotipi recettoriali, così come, sembra, per il recettore androgenico. Non ultimo, sono possibili reazioni "crociate" tra un ormone e un recettore di un'altra famiglia. È il caso del Deidroepiandrosterone (DHEA) che, oltre ad interagire con propri recettori, sembrerebbe in grado di interagire anche con i recettori estrogenici di tipo beta. Questo potrebbe spiegare una parte delle azioni antiproliferative del DHEA, nonostante la sua sostanziale azione tissutale e cellulare di tipo anabolico.

È sempre più chiaro che il livello plasmatico degli ormoni sessuali è solo la punta dell'iceberg del loro effetto biologico, al quale concorrono i profili recettoriali, cellulari e tissutali, in parte geneticamente determinati, in parte modulati da fattori acquisiti quali gli stili alimentari (con il loro contributo o meno in fitosostanze e fitoestrogeni in particolare) e la quantità del grasso corporeo (Body Mass Index), con la relativa attività aromatasica e la conseguente proporzionale conversione di androgeni surrenalici e ovarici a estrone.

Di conseguenza, diventa non plausibile la nozione che tutte le donne in postmenopausa siano prive di estrogeni nella stessa misura (Notelovitz 2003). Il concetto di deplezione estrogenica, e quindi di bisogno della terapia ormonale, varia da soggetto a soggetto. Dipende infatti:

1. dalla quantità globale di estrogeni circolanti, ottenuta dalle varie fonti endogene;
2. dalla "soglia estrogenica" significativa per un organo bersaglio critico (cervello, cuore, osso);
3. basata sulle prime due, dalla quantità di estrogeni che dovrebbero essere prescritti.

Il concetto di soglia estrogenica, geneticamente determinato, è di particolare importanza clinica: ci fa capire perché alcune donne abbiano sintomi prevalentemente cerebrali (cognitivi, affettivi, neurovegetativi); perché altre abbiano sintomi prevalentemente ossei; altre ancora cardiovascolari; e altre uro-

genitali, altri ancora ossei, muscolari o articolari. Un'accurata anamnesi, familiare e personale, può dire molto bene non solo quali siano i diversi profili di rischio a seconda dell'organo e della patologia considerata, ma anche orientare su quale possa essere il livello estrogenico necessario per ottenere il beneficio sull'organo più vulnerabile.

In termini pratici, va anche sottolineato come i profili di rischio si aggregino in modo logico: per esempio relativamente alti livelli di estrogeni endogeni menopausali si associano ad aumentato rischio mammario, ed endometriale, ma a minor rischio osseo, e viceversa.

Il ginecologo che si occupi di menopausa e, soprattutto, di benessere e longevità femminile, è crescentemente chiamato a superare l'ottica strettamente specialistica e ad aprirsi ad una visione internistica della sua paziente. È il caso, per esempio, dell'apparato locomotorio, di cui oggi stiamo scoprendo una complessa ormonosensibilità (Engel 1968; Felson e coll 1987; Felson 1998). Questo può spiegare perché circa il 25% delle donne in menopausa lamenta attacchi improvvisi di artralgia, dolore, rigidità, debolezza muscolare e fragilità giunzionale, come Cecil e Archer, ben avevano descritto nel loro articolo originale pubblicato nel 1926 e poi per decenni dimenticato. All'aumentare dell'età la percentuale di artralgie e di patologie degenerative a carico dell'apparato locomotorio aumenta fino al 70% (Engel 1968; Felson e coll 1987; Felson 1998).

Sfortunatamente, la polarizzazione d'interesse sull'osteoporosi ha reso marginale l'approccio clinico alla funzionalità motoria che richiede un'integrità anatomica e funzionale delle giunzioni, della cartilagine, del liquido sinoviale e del tessuto nonché dei legamenti, dei tendini, dei muscoli e dei nervi, centrali e periferici, e delle ossa. La normale densità ossea è una condizione necessaria, ma non sufficiente per mantenere la capacità motoria.

EPIDEMIOLOGIA

L'Osteoartrosi è una affezione degenerativa articolare conseguente ad una progressiva ed irreversibile alterazione delle strutture portanti dell'articolazione, in particolare dell'osso subcondrale e cartilagine. Infatti, da un punto di vista anatomo patologico, l'artrosi è caratterizzata da alterazioni meccaniche e strutturali della cartilagine articolare (Lignierie e coll 1995). Le modificazioni metaboliche e biochimiche si manifestano nella cartilagine prima ancora che si rendano visibili alterazioni strutturali, ancor prima che siano evidenziali segni radiologici di malattia e, soprattutto, molto prima che iniziano a comparire i sintomi clinici di malattia.

Esiste, nella fase avanzata, un tentativo di riparazione insufficiente da parte dei condrociti; con il progredire del processo, le manifestazioni patologiche si

estendono ad altre strutture articolari, si formano osteofiti nella giunzione osteocondrale, la membrana sinoviale va incontro a processi infiammatori e diventa fibrotica, compaiono rotture e fibrillazioni della struttura meniscale, si formano cisti e geodi nell'osso subcondrale al di sotto della cartilagine articolare.

L'artrosi è una malattia molto comune soprattutto col progredire dell'età e rappresenta una delle maggiori cause di disabilità nella popolazione anziana. Infatti, non è comune nella popolazione giovanile: solo il 5% delle persone al di sotto dei 35 anni presenta un'evidente osteoartrosi. L'incidenza aumenta rapidamente dopo i 45 anni di età, tanto che nelle donne l'OA rappresenta la patologia prevalente dopo la patologia ischemica. La percentuale aumenta fino al 70% nei soggetti al di sopra dei 65 anni di età (Center for Disease Control and Prevention 1995; WHO 1998).

Il rischio di OA è uguale sia negli uomini che nelle donne al di sopra dei 50 anni di età; in seguito, l'incidenza e la prevalenza aumentano più nelle donne, con un rapporto assoluto di 3:1. Le sue principali caratteristiche sintomatologiche sono riassunte in Tab 1.

Tabella 1

Manifestazioni sintomatologiche dell'artrosi a esordio menopausale

- Una o più giunzioni sono più seriamente sintomatiche
- Le giunzioni maggiormente coinvolte sono il ginocchio, l'anca, la spina dorsale a livello cervicale e lombosacrale e la giunzione a livello della prima falange metatarsale
- Le modificazioni strutturali a livello giunzionale sono molto lente e sintomatiche
- C'è una forte associazione tra l'aumento dell'età e la patologia
- Si evidenzia una minima correlazione tra la gravità dei sintomi e il danno funzionale
- I sintomi (dolore e rigidità) ed i segni (deformazione, versamento, fragilità giunzionale) sono determinati prevalentemente dai processi degenerativi a livello giunzionale piuttosto che dai processi infiammatori

Il grande polimorfismo dei quadri clinici viene principalmente classificato in osteoartrosi primaria e secondaria. Nell'ambito della prima, si ha un'ulteriore suddivisione in forme localizzate e generalizzate. La forma generalizzata prevede l'interessamento concomitante di tre o più sedi articolari e, nella donna questo tipo risulta prevalente, in particolare, il coinvolgimento simmetrico delle articolazioni interfalangee distali e prossimali delle mani (primaria generalizzata), con formazione di noduli dolorosi associati spesso al coinvolgimento di altre articolazioni quali il ginocchio, la colonna vertebrale (Pellegrini 1997). La diagnosi dell'OA è clinica (sintomi e segni) e radiologica essendo la larghezza dello spazio articolare il solo parametro accettato (Engel 1968). La riduzione dello spazio articolare, misurato in millimetri, è tutt'ora l'unico criterio obiettivo per misurare la stabilizzazione o la progressione della malattia.

OSTEOARTROSI E ORMONI SESSUALI

Gli ormoni sessuali sono stati considerati fattori predisponenti per l'OA, specialmente nelle donne. L'artrosi a esordio menopausale o degenerativa (Cecil e Archer 1926) è molto più probabile che interessi molteplici giunzioni con una progressione molto aggressiva. L'OA è la principale causa di artralgia nella post-menopausa. L'entità e la gravità della patologia sono molto variabili da persona a persona. L'OA è estremamente rilevante per la qualità di vita della donna. Il dolore giunzionale è un fattore progressivamente limitante per la vita quotidiana; determina immobilità, rigidità ed indolenzimento, debolezza muscolare, vulnerabilità alle pressioni meccaniche; altera la tipologia del sonno e riduce il recupero notturno. Tutto ciò porta ad una condizione di depressione che determina un'aumentata percezione e cronicità del dolore. Le alterazioni dell'umore, provocate da una minor produzione di estrogeni in menopausa (Birkhauser 2002), da uno stato depressivo secondario all'osteartrosi e da un dolore cronico, peggiorano la condizione della donna in post-menopausa, contribuendo a ridurre ulteriormente le aspettative e la qualità di vita.

Si tratta di una patologia ad etiologia sconosciuta, probabilmente multifattoriale che riconosce tra i fattori di rischio l'obesità, il trauma, fattori genetici, ormonali e dismetabolismo. L'importanza dell'obesità nello sviluppo dell'osteartrosi risulta ben documentata. Nel 1926 il termine di "artrosi menopausale" fu utilizzato per indicare donne obese in perimenopausa con artrosi poliarticolare (Cecil e Archer 1926). Questo interessamento poliarticolare poteva essere anche una conseguenza della menopausa chirurgica, soprattutto quando indotta da situazioni di iperestrogenismo frequenti nel periodo premenopausale. L'obesità, a sua volta, condizione predisponente un precoce sviluppo dell'osteartrosi, è associata ad una situazione di iperestrogenismo; infatti, comporta una diminuzione dei livelli circolanti di SHBG e aumento della quota libera di estradiolo (Hart e Spector 1993; Davis e coll 1988; Hartz e coll 1986).

A conferma di un ruolo causale da parte dell'iperestrogenismo nello sviluppo dell'osteartrosi, diversi studi mostrano un effetto terapeutico del tamoxifene nei confronti dell'artrosi sperimentale nei ratti non ooforectomizzati (Rosner e coll 1982), probabilmente inducendo un miglioramento delle lesioni artrosiche attraverso un meccanismo competitivo sui recettori estrogenici (Rosner e coll 1986). A tale proposito, recettori per gli estrogeni sono stati trovati a livello della cartilagine articolare di ratto, cane ed umana. Elevati livelli di estrogeni liberi e di recettori sono stati ritrovati a livello delle cartilagini articolari di persone affette da osteartrosi, suggerendo l'importanza della captazione locale e della regolazione del livello dei recettori estrogenici. Alti livelli di estrogeni liberi circolanti e la bassa concentrazione di SHBG sembrano svolgere un ruolo importante nella patogenesi della malattia e correlare

più frequentemente con il genotipo PpXx per il recettore estrogenico con combinazione Pvull e Xba I RFLP. Questa variante genetica del recettore estrogenico sarebbe un fattore di rischio significativo per l'OA generalizzata, ad andamento aggressivo ed esordio menopausale (OR=1.86, CI 1.03-3.04, p=0.039) (Ushiyama e coll 1998), che potrebbe spiegare la familiarità di questa forma di artrosi. La genetica sembra giocare un ruolo importante nella etiologia della osteoartrite, e, recentemente, anche uno studio ha mostrato una correlazione tra questi due polimorfismi e l'osteoartrosi del ginocchio (Bergink e coll 2003).

La frequenza di artrosi della mano, dell'anca e del ginocchio aumenta rapidamente con l'età e nella donna dopo i 50 anni si ha una maggiore prevalenza rispetto al sesso maschile. Alcuni autori ritengono che la donna sviluppi un "osteoartrosi menopausale" caratterizzata da una rapida progressione dell'artrosi a livello della mano, molto frequente nel sesso femminile, in coincidenza della menopausa. Comunque i tentativi di stabilire una relazione temporale tra artrosi generalizzata e menopausa risultano non conclusivi (Nevitt e coll 1996).

Spector e Campion nel 1988 proposero l'ipotesi basata su dati epidemiologici osservazionali che l'osteoartrosi insorga in presenza di un eccesso di estrogeni. Dall'altra parte un numero di osservazioni suggerisce il ruolo degli ormoni femminili nell'osteoartrosi, tra le quali l'insorgenza dell'osteoartrosi nel periodo perimenopausale, il fatto che tale patologia sia meno frequente in donne con osteoporosi - patologia associata a carenza estrogenica - e il possibile ruolo protettivo della terapia ormonale sostitutiva sull'osteoartrosi del ginocchio in donne di mezza età.

Questi dati, apparentemente contrastanti, potrebbero essere spiegati se messi in relazione ai diversi livelli circolanti di estrogeni. La variazione di concentrazione potrebbe essere importante non in valore assoluto; alternatively, la terapia ormonale sostitutiva potrebbe prevenire il cambiamento perimenopausale che induce l'osteoartrosi (Tsai e Liu 1993).

Comunque, l'associazione tra ormoni sessuali e osteoartrosi merita ulteriori studi affinché si possa chiarire il possibile razionale fisiopatologico per l'impiego dell'HRT nella modulazione della progressione della patologia giunzionale.

HRT ED OSTEOARTROSI

Dati sperimentali indicano che gli estrogeni hanno un ruolo fisiologico a livello della articolazione normale. Possono agire sull'osso subcondrale e sui condrociti sia direttamente che indirettamente attraverso mediatori come l'insulin like growth factor I e II (Tsai e Liu 1992; Fernihough e coll 1999). In vitro, gli

estrogeni esogeni modulano la produzione di interleukina 6 da parte dei condrociti (Guerne e coll 1995). In vivo, mostrano un effetto favorevole sull'osteartrosi in alcuni modelli animali (Rosner e coll 1979; Turner e coll 1997).

Questi risultati sperimentali sono supportati da diverse evidenze epidemiologiche. L'utilizzo di ERT può ridurre lo sviluppo della OA, documentato radiologicamente a livello delle varie articolazioni. Però, la maggior parte degli studi non produce un risultato statisticamente significativo; infatti esistono dati contrastanti circa il ruolo dell'HRT nell'osteartrosi, probabilmente dovuti ad una eterogenea eziologia della patologia. Sei studi epidemiologici hanno dimostrato che donne trattate con HRT hanno un minor rischio di osteartrosi (Felson e coll 1998; Zhang e coll 1998; Spector e coll 1997; Nevitt e coll 1996; Hannan e coll 1990; Wolfe e coll 1993). Tutti hanno mostrato una inversa associazione tra uso di HRT e rischio di OA, sebbene in uno studio l'odds ratio sia vicino all'unità (0.9) (Wolfe e coll 1993). In uno studio di prevalenza focalizzato sul rischio di OA in utilizzatrici correnti di estrogeni paragonate a non utilizzatrici, Spector e coll hanno trovato una significativa riduzione del rischio di OA radiologica del ginocchio (OR= 0.31; 95% CI 0.11,0.93) e dell'articolazione interfalangea distale (OR= 0.48;95% CI 0.17,1.42) tra le utilizzatrici di estrogeni. Nello studio di prevalenza più ampio (n= 4366) su quest'argomento, Nevitt e coll (1996) hanno trovato che le utilizzatrici correnti di estrogeni hanno un rischio più basso di OA rispetto alle non utilizzatrici (OR= 0.62; 95% CI, 0.49,0.86). Il rischio tra le utilizzatrici correnti, che ne facevano uso da più tempo, era ancora più basso (OR= 0.57). Dallo studio Framingham (Zhang e coll 1998), uno studio prospettico di coorte, condotto su 551 donne di età compresa tra 63-91 anni, risulta che, in donne sottoposte ad HRT, si evidenzia, a otto anni dall'inizio della terapia, una diminuzione del rischio di artrosi del ginocchio radiologicamente documentata del 60%, (OR= 0.4, 95% CI 0.1,1.5) rispetto alle donne di controllo (non sottoposte ad HRT). Questo dato è stato confermato dai risultati di un'indagine condotta per 4 anni nello studio Chingford, che valuta la formazione di osteofiti a livello dell'articolazione del ginocchio. In questo trial il trattamento ormonale non è associato ad OA della mano (Hart e coll 1999).

Recentemente, un'osservazione clinica confermerebbe che le donne che impiegano ERT per un periodo maggiore di 5 anni hanno una maggiore quantità di cartilagine articolare a livello del ginocchio rispetto ai controlli, misurata con la risonanza magnetica (RMN). Questo suggerisce una azione di prevenzione sulla perdita di cartilagine articolare, anche se la correlazione osteartrosi e volume cartilagine necessita di essere confermata da studi longitudinali che correlino direttamente due variabili. Gli autori considerano questa metodica semplice, non invasiva e riproducibile per la misura dello spessore e del volume della cartilagine del ginocchio (Wluka e coll 2001).

Pochi studi esaminano gli effetti dell'associazione del progestinico sull'osteartrosi: uno di questi sembra suggerire che la terapia combinata possa ridurre l'effetto protettivo dell'estrogeno sull'OA dell'anca (Nevitt e coll 1996).

I risultati di questi studi osservazionali possono, comunque, essere influenzati da bias di selezione, difficilmente correggibili completamente, in quanto i soggetti che prendono la terapia ormonale sono generalmente in buono stato di salute, hanno una migliore alimentazione e sono più attente allo stile di vita e generalmente sono più informate in termini di medicina preventiva.

Comunque, non tutte le evidenze epidemiologiche disponibili suggeriscono un effetto protettivo della terapia ormonale sostitutiva sul rischio di osteoartrosi: ad esempio, uno studio caso-controllo non conferma l'azione benefica tra uso di HRT e osteoartrite dell'anca, del ginocchio e della mano (Oliveria e coll 1996). Gli stessi autori riportano un aumento di incidenza di OA in chi comincia ad assumere estrogeni, probabilmente da riferire al fatto che questi soggetti si sottopongono a maggiori controlli clinici, da giustificare un miglioramento della sensibilità e specificità diagnostica.

In riguardo all'OA della mano, due studi "cross-selected" non trovarono una relazione con l'impiego di HRT ma uno di questi trovò una lieve associazione positiva tra impiego di terapia ormonale e artrosi dell'anca che potrebbe riflettere una maggiore prescrizione di estrogeni in donne con dolore dell'anca (Spector e coll 1991; Cauley e coll 1993).

I dati dell'Ulm Osteoarthritis Study (Erb e coll 2000) non supportano l'ipotesi che la terapia ormonale sostitutiva possa essere un fattore di protezione nei confronti dell'osteartrosi grave e, recentemente, un gruppo di donne anziane, partecipanti allo studio HERS non hanno mostrato un miglioramento del dolore a livello dell'articolazione del ginocchio e della conseguente disabilità con impiego della terapia ormonale (Nevitt e coll 2001).

Questi opposti effetti possono correlare con quanto poco conosciamo sul meccanismo di azione dell'estrogeno sull'osso e cartilagine. Probabilmente anche i meccanismi etiopatogenetici possono essere diversi a seconda dei siti articolari interessati dal processo degenerativo artrosico. Per esempio, mentre dai dati epidemiologici presenti in letteratura emerge, nel complesso, un ruolo protettivo della terapia ormonale sull'artrosi del ginocchio a sede tibio-femorale, questo non sembra altrettanto confermato per quella patello-femorale prospettandone così un meccanismo patogenetico diverso (Cicuttini e coll 2003).

TERAPIA DELL'OSTEOARTROSI

La terapia dell'osteartrosi è medica e chirurgica. La perdita di peso e l'allenamento fisico sono solitamente le prime raccomandazioni per il trattamento dell'osteartrosi.

La terapia medica comprende farmaci sintomatici, tra cui analgesici, ibuprofene, aspirina, e corticosteroidi, e farmaci terapeutici: glucosamina solfato (Reginster e coll 2001) e acido ialuronico.

Uno spazio particolare, in donne con OA ad esordio menopausale, può avere l'HRT, che può modulare la progressione della malattia sia per effetto trofico diretto sulle diverse componenti della giunzione articolare, sia per le molteplici azioni centrali e periferiche. La massa muscolare tende a deteriorarsi in menopausa, aumentando il rischio di cadute, di fratture e di invalidità. Numerosi fattori concorrono a ridurre la massa, il tono e la performance muscolare (Nevitt e coll 1996; Hannan e coll 1990; Wolfe e coll 1994; Samanta e coll 1993; Vingard e coll 1997): l'insufficiente allenamento fisico, molto frequente nelle donne; l'immobilità, condizione secondaria al dolore giunzionale e all'osteoartrite; la perdita di stimoli trofici, a livello della placca neuromuscolare, secondaria alla riduzione degli stimoli nervosi colinergici finalizzati ad indurre la contrazione muscolare, coordinando i movimenti volontari.

L'effetto specifico degli ormoni sessuali è ancora da definire, anche se nuovi studi suggeriscono che i muscoli potrebbero avere una specifica sensibilità ormonale (Meewusen e coll 2002; Sappila e coll 2001). In questo modo viene rinforzato il concetto che non solo l'osteoporosi, ma l'intera capacità motoria può essere modulata da un'appropriata HRT, posta con accurata attenzione ai diversi profili di rischio, in particolare durante e dopo la menopausa.

Tra le azioni centrali dell'HRT va segnalato l'effetto trofico sul sistema nervoso centrale e, conseguentemente, sulla neuro e psicoplasticità da cui dipende il minor deterioramento, non solo cognitivo, ma anche della prontezza di riflessi. Tra le azioni periferiche dell'HRT vanno sottolineate le recenti segnalazioni: a) di una possibile maggiore vulnerabilità articolare alla carenza estrogenica nelle donne con polimorfismo del recettore estrogenico; vulnerabilità che potrebbe essere attenuata da una ben personalizzata terapia ormonale; b) di un effetto trofico sul muscolo, con migliorato tono, forza e performance, di progestinici ad azione androgenica, quali il noretisterone (Sappila e coll 2001) e del tibolone (Meewusen e coll 2002). Un miglior trofismo muscolare potrebbe aumentare l'incentivo della donna a mantenere quell'attività fisica (Vingard e coll 1997) che costituisce uno dei presidi principe per invecchiare in salute, fisica, anche osteoarticolare, e psichica.

Inoltre, vista la notevole efficacia della glucosamina solfato nel trattamento dell'osteoartrite (Reginster e coll 2001), sarebbe interessante valutare se vi sia un sinergismo tra glucosamina solfato ed HRT nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoartrite in menopausa nel gruppo di donne ad essa geneticamente più vulnerabili.

La terapia chirurgica è invece limitata a forme di osteoartrite gravi ed invalidanti.

DATI DEL PROGETTO MENOPAUSA ITALIA (PMI)

Pochi studi hanno analizzato in termini epidemiologici ed in vasta scala la relazione tra stato menopausale e artrosi. Dal 1997 il Progetto Menopausa Italia (PMI) ha analizzato su vasta scala la relazione tra menopausa, uso di terapia ormonale e artrosi, ottenendo dei dati che sono stati oggetto di recenti pubblicazioni (Baldi e coll 2002; Parazzini e coll 2003)

Per il presente studio sono stati analizzati dati relativi a 42343 donne osservate in 235 Centri per le quali era disponibile l'informazione relativa alla presenza di OA. Non sono stati raccolti dati sulla sede unica o multipla della malattia artrosica.

Nella tab 2 viene mostrata la distribuzione dell'artrosi, nei soggetti presi in esame, in strati di caratteristiche socioeconomiche, abitudini di vita e fattori selezionati. Complessivamente 12521 donne riportavano OA.

Delle 42343 donne entrate nello studio 12521 aveva diagnosi di artrosi.

Tra i principali determinanti dell'artrosi, vi era l'età: nei soggetti di età maggiore di 57 anni il rischio relativo RR di OA rispetto alle donne di età < a 50 anni era pari a 1.79 (intervallo di confidenza IC al 95% 1.67-1.91). L'82% delle donne con artrosi non svolgeva una regolare attività fisica e RR di OA per chi riferiva regolarmente attività fisica, rispetto a chi non la riferiva, era pari a 0.90.

Non è emersa una chiara relazione tra OA e stato menopausale, tuttavia le donne con menopausa tardiva tendevano a riportare un maggior rischio di OA.

Per quanto riguarda l'uso di terapia ormonale sostitutiva l'RR di OA nelle assuntrici di terapia ormonale, rispetto alle non utilizzatrici, era pari a 0.73.

Le donne di maggior indice di massa corporea (Kg/m²) erano a maggior rischio di OA. Similmente una storia di osteoporosi/osteopenia era associata ad un maggior rischio di OA (RR:1.65).

Questa analisi descrittiva suggerisce che una menopausa tardiva aumenti il rischio di OA.

D'altra parte, l'uso di terapia ormonale sembra ridurre il rischio sebbene meccanismi di selezione debbano essere tenuti in conto sull'interpretazione di tali dati.

Inoltre, questo studio conferma l'associazione tra elevato peso corporeo e la sedentarietà ed il rischio di OA. Nell'interpretazione di tali dati va ricordato che la diagnosi era riportata dalla paziente e non sono state raccolte informazioni sulla sede della malattia osteoartrosica, mentre, è possibile che i fattori studiati possano agire diversamente sulle diverse sedi.

Pur con queste limitazioni lo studio offre interessanti informazioni nello specifico della situazione italiana e su un vasto data-set sulla relazione tra menopausa, uso di terapia ormonale e rischio di OA.

Tabelle 2

Distribuzione artrosi

	Artrosi: N= 12521; Non artrosi: N= 29822		OR (95% CI)
	Artrosi	No artrosi	
Età (anni)			
<50	2179 (17.4)	7350 (24.7)	1+
50-52	2627 (21.0)	7058 (23.7)	1.22 (1.14-1.30)
53-56	3186 (25.5)	7630 (25.6)	1.32 (1.23-1.41)
> 57	4529 (36.2)	7784 (26.1)	1.79 (1.67-1.91)
Scolarità			
Elementari	5703 (45.5)	10524 (35.2)	1+
Medie inferiori	2947 (23.5)	8316 (27.8)	0.76 (0.72-0.80)
Diploma/Univ.	2816 (22.5)	7876 (26.4)	0.79 (0.75-0.84)
Fumo			
No	9826 (78.7)	23227 (77.8)	1+
Si	2665 (21.3)	6645 (22.2)	1.08 (1.02-1.14)
Uso di HRT			
No	10789 (86.0)	24542 (82.1)	1+
Si	1753 (14.0)	5341 (17.9)	0.73 (0.69-0.78)
Stato di menopausa			
Pre-menopausa	1915 (15.3)	6156 (20.6)	1+
Menopausa chirurgica	1417 (11.3)	3154 (10.6)	1.13 (1.07-1.21)
Menopausa spontanea	9210 (73.4)	20573 (68.9)	1.18 (1.08-1.28)
Età di menopausa			
Pre menopausa	1915 (16.4)	6156 (22.7)	1+
<50	4890 (41.8)	11194 (41.3)	1.23 (1.15-1.31)
50-52	3229 (27.6)	6682 (24.6)	1.21 (1.12-1.30)
≥53	1660 (14.2)	3097 (11.4)	1.20 (1.10-1.31)
Storia di			
<i>Osteoporosi/Osteopenia</i>			
No	9484 (75.6)	25318 (84.7)	1+
Si	3058 (24.4)	4565 (15.3)	1.65 (1.57-1.74)
<i>Diabete</i>			
No	11423 (96.2)	29171 (93.6)	1+
Si	453 (3.8)	704 (2.4)	1.43 (1.26-1.61)
<i>Ipertensione</i>			
No	8889 (73.0)	24734 (82.8)	1+
Si	3293 (27.0)	5142 (17.2)	1.62 (1.54-1.71)
Attività fisica			
No	10412 (82.3)	24325 (81.5)	1+
Si	2082 (16.7)	5547 (18.6)	0.90 (0.85-0.96)
Parità			
0	1361 (10.9)	4257 (14.3)	1+
1	1646 (13.1)	4704 (15.8)	1.17 (1.07-1.27)
>2	9517 (76.0)	20863 (70.0)	1.48 (1.38-1.58)
IMC			
<24	3341 (28.3)	9975 (36.4)	1+
24-26	3387 (28.7)	8177 (29.9)	1.20 (1.13-1.27)
≥27	5063 (42.9)	9219 (33.7)	1.56 (1.47-1.64)

BIBLIOGRAFIA

Baldi S. Parazzini F. Gruppo di Studio Progetto Menopausa Italia. Osteoartrosi, menopausa e terapia ormonale sostitutiva: dati dal Progetto Menopausa Italia. Atti VI Congresso Nazionale S.I.G.I.T.E. Napoli, 3-6 ottobre 2002 CIC Ed Inter pag 395-402

Brandt KH, Lohmander LS, Doherty M. Introduction: the concept of Osteoarthritis as a failure of the diarthrodial joint. In Brandt KH, Doherty M and Lohmander LS (eds) Osteoarthritis. Oxford University Press, Oxford, 70-74, 1998

Bergink AP., van Meurs JB., Loughlin J. Estrogen receptor alpha gene aploypotype is associated with radiographic osteoarthritis of Knee in elderlt men and women. *Arthritis Rheum* 2003;12:1745-54

Birkhauser M. Depression, menopause and estrogens: is there a correlation? *Maturitas* 2002; 41 (suppl.1) S3-S8

Cauley J., Kwoh C., Nevitt MC., Cooperstein L., Rohay J. Serum sex hormones and severity of osteoarthritis of the hand. *J Rheumatol* 1993;20:1170-1175

Cecil M. Archer PH. Degenerative Osteoarthritis *JAMA* 1926; 87:741-746,

Center for Disease Control and Prevention. Prevalence and impact of arthritis among women – United States, 1889-1899, *MMWR*, 44:329-334, 1995

Ciccitini FM., Wluka AE., Wang Y., Stuckey SL., Davis SR. Effect of estrogen replacement therapy on patella cartilage in healthy women. *Clin Exp Rheumatol* 21(1):79-82 2003

Davis MA., Ettinger WH., Neuhaus JM. Sex differences in osteoarthritis of the knee:the role of obesity. *Am J Epidemiol* 1988;127:1019-1030

Engel A. Osteoarthritis and body measurements Rockville MD National Center for Health Statistics (Series 11, no 29,PHS publication no.1999,1968

Erb A., Brenner H., Gunther KP., Sturmer T. Hormone replacement therapy and pattners of osteoarthritis:baseline data from the Ulm Osteoarthritis Study. *Ann Rheum Dis* 2000;59:105-109

Felson DT, Nevitt MC. The effects of estrogen on osteoarthritis *Current Opinion in Rheumatology*1998 10: 269-272

Felson DT. Epidemiology of Osteoarthritis In Brandt KH, Doherty M and Lohmander LS (eds) Osteoarthritis. Oxford University Press, Oxford, 13-22,, 1998

Felson DT, Naimark A, Anderson J e coll. The prevalence of knee Osteoarthritis in the elderly, The Framingham Osteoarthritis study, *Arthritis Rheum.* 1987; 30:914-918

Fernihough JK., Richmond RS., Carlson CS., Chepers T., Holly JMP., Loeser RF. Estrogen replacement therapy modulation of the insulin like growth factor system in monkey knee joints. *Arthritis Rheum* 1999;42:2103-2111

Guerne PA., Carson D., Lotz M. IL 6 production by human chondrocytes: modulation of its synthesis by cytokines growth factors and hormones in vitro *J Immunol* 1990;144:494-505

Gruppo di Studio Progetto Menopausa Italia. Progetto menopausa Italia: stato di avanzamento. *Atti LXXV Congresso SIGO. Roma 1999, CIC Ed Intern;* pag 245-252

Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ e coll. Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women *Arthritis Reum.* 1990;33:525-532

Hart DJ and Spector TD. The relationship of obesity, fat distribution and osteoarthritis in women in the general population. *The Chingford Study J Rheumatol* 1993;20;331-335

Hart DJ., Doyle DV., Spector TD. Incidence and risk factors for radiographic knee osteoarthritis in women in the general population *The Chingford Study Arthritis Rheum* 1999;42:17-24

Hartz AJ., Fischer ME., Bril G., e coll. The association of obesità with t pain and osteoarthritis in the hanes data. *J Chronic Dis* 1986;39:311-319

Heinegard D, Byliss M, Lorenzo P. Biochemistry and metabolism of normal and osteoarthritic cartilage. In Brandt KH, Doherty M and Lohmander LS (eds) *Osteoarthritis. Oxford University Press, Oxford,75-84, 1998*

Kuiper G.G. Lemmen J.G. Carlsson B.O. Corton J.C. Safe S.H. e coll. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998; 139(10):4252-4263

Lignière GC., Favalli E., Santalena G., Tamborini U. *Dizionario illustrato di reumatologia Ed Masson 1° vol (A-H) 1995; pag 33.*

Mankin HJ, Brandt KD, Shulman LE. Workshop on etiopathogenesis of Osteoarthritis. *J.Rheumatol.* 1986;13:1126-1160

Meewusen IB, Samson MM, Duursma SA, Verhaar HJ. Muscle strenght and tibolone: a randomised, double blind, placebo-controlled trial *Brit.J.Obstet. Gynecol.*2002; 109 (1) 77-84

Nevitt MC., Felson DT. Sex hormones and the risk of osteoarthritis in women: epidemiological evidence *Ann Rheum Dis* 1996;55:673-676

Nevitt MC, Cummings SR, Lane Ne Hoenberg MC., Scott JC. Pressman AR. Current use of oral estrogen is associated with a decreased prevalence of radiographic hip OA in elderly white women *Arch.Intern. Med* 1996;156:2073-2080

Nevitt MC., Felson DT. Williams EN., Grady D. The effect of estrogen plus progestin on the knee symptoms and related disability in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 2001;44(4):811-818

Notelovitz M. The clinical practice impact of the Women's Health Initiative: political vs biological correctness *Maturitas* 2003;44:3-9

Oliveria SA., Felson DT., Klein RA., REED JL., Walzer AM. Estrogen replacement therapy and the development of osteoarthritis *Epidemiology* 1996;7:415-419

O'Reilly S. Doherty M. Clinical features of Osteoarthritis and standard approaches to the diagnosis. In Brandt KH, Doherty M and Lohmander LS (eds) *Osteoarthritis*. Oxford University Press, Oxford, 197-217, 1998

Parazzini F. Gruppo di Studio Progetto Menopausa Italia Menopausal status, hormone replacement therapy use and of it self-reported physician-diagnosed osteoarthritis in women attendine mopause clinics in Italy. *Maturitas* 2003 Nov 20,46(3):207-212

Pellegrini P. Guida alla patologia reumatica Ed. Editeam 1997;155-198

Reginster JY., Derosy R., Rovati L. e coll. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled trial, *Lancet* 2001;357:251-255

Rosner IA., Manni A., Malemud CJ. Boja BA., Moskowitz RW. Estradiol receptors in arthicular chondrocytes *Biochem Biophys Res Commun* 1982 Jun 30;106(4):1378-82

Rosner IA., Malemud CJ., Goldberg VM., Papav RS., Getzy L. Moskowitz RW. Pathologic and metabolic responses of experimental osteoarthritis to estradiol and an estradiol antagonist *Clin Orthop* 1982;171:280-6

Rosner IA., Goldberg VM., Getzy L., Moskowitz RW. Effect of estrogen on cartilage and in experimentally induced osteoarthritis *Arthritis Rheum* 1979; 22:52-58

Rosner IA., Goldberg VM., Moskowitz RW. Estrogens and osteoarthritis *Clin Orthop Rel Res* 1986;213:77-83

Samanta A, Jones A, Regan M e coll. Is Osteoarthritis in women affected by hormonal changes or smoking ? *Br.J.Rheumatol.* 68:366-370, 1993

Sappila S., Taaffe D., Cheng S., e coll. Effects of Hormone Replacement Therapy and high impact physical exercise on skeletal muscle in post-menopausal women: a randomized placebo-controlled study *Clinical science*.101: 147-157, 2001

Spector TD., Campion GC. Generalized osteoarthritis is a hormonally mediated disease. *Ann Rheum Dis* 1989;48:256-261

Spector TD., Perry LA., Jubb RW. Endogenous sex steroid levels in women with generalised osteoarthritis *Clin Rheumatol* 1991;10:316-319

Spector TD, Nandra D, Hart DJ. Doyle DV. Is Hormone Replacement Therapy protective for hand and knee Osteoarthritis in women? The Chingford study. *Ann Rheum Dis*. 1997;56: 432- 434

Tsai CL. and Liu TK. Osteoarthritis in women: Its relationship to estrogen and current trends. *Life Scien* 1992;50:1737-1744

Tsai CL. and Liu TK. Estradiol-induced osteoarthritis in ovariectomized rabbits. *Clin Orthop Rel Res* 1993;291:295-302

Turner AS., Athanasioou KA., Zhu CF., Alvis MR., Bryant HU. Biochemical effect of estrogen on articular cartilage in ovariectomized sheep. *Osteoarthritis cartilage* 1997;5:63-69

Ushiyama T., Ueyama H., Inoue K., Nishioka J., Ohkubo I., Hukuda S. Estrogen receptor gene polymorphism and generalized osteoarthritis. *J Rheumatol* 1998; 25(1):134-137

Vingard E, Alfredsson L, Malchau H. Lifestyles factors and hip arthrosis *Acta Orthop. Scand*.68:218-220, 1997

Wolfe R. Malchau H. Altman R. Hochberg M. Post menopausal estrogen therapy is associated with improved radiographic scores in OA & RA *Arthritis Reum.* 37: S321, 1994

World Health Organization. Injury Burden and Disease Tables. Table 30: Leading causes of Burden of Diseases, European Region, High income countries, both sexes, 1998; Table 32: Leading causes of Burden of Diseases, European Region, Low and Middle income countries, both sexes, 1998, <http://www.int/violence-injury-prevention/pages/injurybofDtables.htm>. Accessed 03.04.00

Wluka AE., Davis SR., Bailey M., Stuckey SL., Cicuttini FM. Users of oestrogen replacement therapy have more knee cartilage than non-users *Ann Rheum Dis* 2001; 60:332-336

Yelin E. The economics of Osteoarthritis In Brandt KH, Doherty M and Lohmander LS (eds) *Osteoarthritis*. Oxford University Press, Oxford.22-30, 1998

Zhang Y., Mc Alidon TE., Hanna MT., Chaisson CE., Klein R., Wilson PWF. Estrogen replacement therapy and worsening of radiographic knee osteoarthritis: The Framingham Study. *Arthritis Rheum* 1998;41:1867-1873