

Artrosi: le cause ormonali di un disturbo banalizzato

Prof.ssa A. Graziottin

Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica

H. San Raffaele Resnati, Milano

Introduzione

La scoperta della distribuzione ubiquitaria dei recettori per gli ormoni sessuali e, in particolare, per gli estrogeni, dà plausibilità fisiopatologica all'evidenza epidemiologica di una diversa vulnerabilità di genere 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 il terremoto sintomatologico sistemico che colpisce la maggioranza delle 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 Karolinska Institutet 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 (1). 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 co-repressori, 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. E' 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 (Gustafsson, comunicazione personale, 2003). Questo potrebbe spiegare una parte delle azioni antiproliferative del DHEA, nonostante la sua sostanziale azione tissutale e cellulare di tipo anabolico.

E' 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 surrenali e ovarici a estrone.

Di conseguenza, è falsa la nozione che tutte le donne in post menopausa siano prive di estrogeni nella stessa misura (2). I loro livelli dipendono infatti non solo dalla produzione ovarica residua, ma anche da quanto, per l'appunto, gli androgeni endogeni vengono convertiti a estrogeni dal tessuto adiposo, e quindi dalla sua quantità, nonché dagli stili alimentari.

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. e, 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 urogenitali, 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. E' il caso, per esempio, dell'apparato locomotorio, di cui oggi stiamo scoprendo una complessa ormonosensibilità (3-7). 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 (4) 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% (3-7).

Sfortunatamente, la polarizzazione di 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, 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.

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'osteartrosi (OA), patologia degenerativa delle articolazioni, si tratta di circa il 25% delle donne in fase menopausale.

Epidemiologia

L'OA 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 (6-8).

Definizione: osteoartrosi e dolore giunzionale

L'OA è la principale causa di artralgia nella post-menopausa. E' una **patologia infiammatoria e degenerativa giunzionale**, che coinvolge la giunzione articolare, includendo la cartilagine, le ossa subcondrali, i legamenti, le capsule, il tessuto sinoviale ed i muscoli periarticolari (9-12). Le mani, il ginocchio, l'anca e la spina dorsale sono le giunzioni maggiormente colpite. La degenerazione della cartilagine articolare in definitiva si manifesta con fessurazioni, ulcerazioni e perdita dell'intero spessore della superficie giunzionale.

L'OA è rappresentata da un gruppo di patologie sovrapposte, che possono essere provocate da una serie di processi biochimici, in aggiunta ad una lesione meccanica delle giunzioni. L'entità e la gravità della patologia sono molto variabili da persona a persona. 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. L'OA è estremamente rilevante per la qualità di vita della donna. Il dolore giunzionale è un fattore crescentemente 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 (14), 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.

Diagnosi di osteoartrosi

La diagnosi dell'OA è clinica (sintomi e segni) e radiologica, essendo la larghezza dello spazio articolare il solo parametro accettato (5). La riduzione dello spazio articolare, misurato in millimetri, è tutt'ora l'unico criterio obiettivo per misurare la stabilizzazione o la progressione della malattia.

Ormoni sessuali e osteoartrosi

Gli ormoni sessuali sono stati considerati fattori predisponenti per l'OA, specialmente nelle donne. La prima evidenza è epidemiologica: l'incidenza di OA aumenta rapidamente nelle donne subito dopo la menopausa. Da un rapporto tra uomini e donne di 1:1 fino ai 50 anni

di età, il rapporto cresce a 3:1, per le donne dopo la menopausa. L'artrosi a esordio menopausale o degenerativa (4) è molto più probabile che interessi molteplici giunzioni con una progressione molto aggressiva. La vulnerabilità alla forma di artrosi più aggressiva è probabilmente dovuta ad un polimorfismo del recettore estrogenico su base ereditaria. In particolare, l'OA sarebbe associata ad un genotipo del recettore estrogenico PpXx, 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, comunicazione personale, 2002). Questo potrebbe spiegare la familiarità di questa forma di artrosi. 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 e osteoartrosi

Esistono dati contrastanti circa il ruolo dell'HRT nell'osteoartrosi, probabilmente dovuti ad una eterogenea eziologia della patologia. Sei studi epidemiologici hanno dimostrato che donne trattate con HRT hanno un minor rischio di osteoartrosi (15-20). 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) (20). In uno studio di prevalenza focalizzato sul rischio di OA in utilizzatrici correnti di estrogeni paragonate a non utilizzatrici, Spector e Coll (17) 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. (18) 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 (16), 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). L'HRT può ridurre l'incidenza e la progressione dell'osteoartrosi attraverso molteplici azioni, dirette ed indirette: mantiene e/o aumenta la densità ossea, mantiene il trofismo dei legamenti, determina neuroplasticità centrale e periferica, e mantiene la velocità dei processi centrali di elaborazione delle informazioni da cui dipende anche la velocità di riflessi che consente o meno alla donna di avere un ottimale coordinamento motorio.

Interazioni funzionali ed endocrine a livello locomotorio

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 (18-22): l'insufficiente allenamento fisico, molto frequente nelle donne; l'immobilità, condizione secondaria al dolore giunzionale e all'osteoartrosi; 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 (23-24). 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.

Terapia dell'osteoartrosi

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

La terapia medica comprende farmaci sintomatici, tra cui analgesici, ibuprofene, aspirina, e corticosteroidi, e farmaci terapeutici: glucosamina solfato (25) 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.

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 (24) e del tibolone (23). Un miglior trofismo muscolare potrebbe aumentare l'incentivo della donna a mantenere quell'attività fisica (22) che costituisce uno dei presidi principe per invecchiare in salute, fisica, anche osteoarticolare, e psichica. Lavori recentissimi confermano il ruolo della carenza estrogenica menopausale nel peggiorare i processi infiammatori e degenerativi articolari (26, 27).

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

Conclusioni

L'artrosi rappresenta una malattia progressiva e invalidante, che, soprattutto dopo la menopausa, colpisce particolarmente le donne. Sarebbe importante identificare il sottoinsieme di donne in post-menopausa più vulnerabili all'osteoartrosi, per una più rapida azione terapeutica. La possibilità che un'appropriata HRT moduli e rallenti il deterioramento delle diverse componenti che concorrono alla funzionalità motoria, andando a ottimizzare l'effetto di un adeguato movimento fisico e di altre terapie mediche e chirurgiche, merita senz'altro un approfondimento sistematico, data la rilevanza dell'artrosi nelle donne, dal punto di vista sia epidemiologico (l'OA è la seconda patologia per prevalenza dopo le cardiovascolari) sia esistenziale, per il pesante impatto sulla qualità della vita.

Inoltre, vista la notevole efficacia della glucosamina solfato nel trattamento dell'osteoartrosi (25), sarebbe interessante valutare se vi sia un sinergismo tra glucosamina solfato ed HRT nella prevenzione e nel trattamento dell'osteoartrosi in menopausa nel gruppo di donne ad essa geneticamente più vulnerabili.

Bibliografia

1. Kuiper G.G. Lemmen J.G. Carlsson B.O. Corton J.C. Safe S.H. et Al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta *Endocrinology*, 139, 10, 4252-4263, 1998
2. Notelovitz M. The clinical practice impact of the Women's Health Initiative: political vs biological correctness *Maturitas* 44: 3-9, 2003
3. Felson DT. Epidemiology of Osteoarthritis In Brandt KH, Doherty M and Lohmander LS (eds) *Osteoarthritis*. Oxford University Press, Oxford, 13-22, 1998
4. Cecil M. Archer PH. Degenerative Osteoarthritis *JAMA* 87: 741-746, 1926
5. Engel A. Osteoarthritis and body measurements Rockville MD National Center for Health Statistics (Series 11, no 29, PHS publication no. 1999, 1968
6. Center for Disease Control and Prevention. Prevalence and impact of arthritis among women – United States, 1889-1899, *MMWR*, 44: 329-334, 1995
7. Felson DT, Naimark A, Anderson J et Al. The prevalence of knee Osteoarthritis in the elderly, The Framingham Osteoarthritis study, *Arthritis Rheum.* 30: 914-918, 1987
8. 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
9. 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
10. Mankin HJ, Brandt KD, Shulman LE. Workshop on etiopathogenesis of Osteoarthritis. *J.Rheumatol.* 13: 1126-1160, 1986
11. 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
12. Heinegard D, Byllis 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
13. Yelin E. The economics of Osteoarthritis In Brandt KH, Doherty M and Lohmander LS (eds) *Osteoarthritis*. Oxford University Press, Oxford. 22-30, 1998
14. Birkhauser M. Depression, menopause and estrogens: is there a correlation? *Maturitas* 41 (suppl.1) S3-S8, 2002

15. Felson DT, Nevitt MC The effects of estrogen on osteoarthritis *Current Opinion in Rheumatology* 10: 269-272, 1998
16. Zhang Y, Timothy E, McAlindon et Al Estrogen Replacement therapy and worsening of Radiographic knee osteoarthritis *Arthritis & Reum.* 41 (10): 1867-1873, 1998
17. Spector TD, Nandra D, Hart DJ et Al. Is Hormone Replacement Therapy protective for hand and knee Osteoarthritis in women? The Chingford study. *Ann Rheum Dis.* 56: 432- 434, 1997
18. Nevitt MC, Cummings SR, Lane Ne et Al. Current use of oral estrogen is associated with a decreased prevalence of radiographic hip OA in elderly white women *Arch.Intern. Med.*: 156: 2073-2080, 1996
19. Hannan MT, Felson DT, Anderson JJ et Al. Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women *Arthritis Reum.* 33: 525-532, 1990
20. 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
21. Samanta A, Jones A, Regan M et Al. Is Osteoarthritis in women affected by hormonal changes or smoking ? *Br.J.Rheumatol.* 68: 366-370, 1993
22. Vingard E, Alfreddson L, Malchau H. Lifestyles factors and hip arthrosis *Acta Orthop. Scand.* 68: 218-220, 1997
23. Meewusen IB, Samson MM, Duursma SA, Verhaar HJ Muscle strenght and tibolone: a randomised, double blind, placebo-controlled trial *Brit. J. Obstet. Gynecol.* 109 (1) 77-84, 2002
24. Sippila S, Taaffe D, Cheng S. et Al 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
25. Reginster JY, Derosy R, Rovati L. et Al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled trial, *Lancet* 357: 251-255, 2001
26. Magliano M. Menopausal arthralgia: fact or fiction *Maturitas*, Sept 67 (1) 29-33, 2010
27. Tanamas SK, Wijethilake P, Wluka AE et Al. Sex hormones and structural changes in osteoarthritis: a systematic review. *Maturitas.* Apr 8. 2011 [Epub ahead of print]

Tab. 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