

Ruolo del tibolone nella prevenzione e nella terapia dell'osteoporosi postmenopausale

S. CARUSO, C. FALDUZZI, B. VENTURA, C. RUBINO, L. FERRARA, S. POLIZZI, S. GRASSO, S. DI LEO, A. CIANCI

RIASSUNTO: Ruolo del tibolone nella prevenzione e nella terapia dell'osteoporosi postmenopausale.

S. CARUSO, C. FALDUZZI, B. VENTURA, C. RUBINO, L. FERRARA, S. POLIZZI, S. GRASSO, S. DI LEO, A. CIANCI

Mediante l'analisi dei valori di densità minerale ossea misurati come T-score alla Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC) si è voluto dimostrare l'effetto favorevole del tibolone nella prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale e nella variazione della densità ossea nelle donne con osteoporosi conclamata.

Sono state arruolate 42 donne in menopausa fisiologica, con età media di 51,7 anni (range 43-58 anni) ed età media alla menopausa di 49,8 anni, alle quali è stato proposto di effettuare una terapia ormonale sostitutiva con tibolone (Livial®) 2,5 mg/die. La valutazione della densità minerale ossea è stata eseguita al reclutamento e dopo 12 mesi mediante MOC con metodica DEXA valutando i valori di BMD e T-score dei siti esaminati (vertebre lombari e femore prossimale) e classificando secondo i criteri dell'OMS.

Dopo 12 mesi si è verificata una riduzione significativa, sia a livello della colonna lombare ($P < 0,001$) sia a livello femorale ($P < 0,05$), dei valori di T-score. A livello della colonna il valore medio di T-score è variato da -1,7 a -1,4 (+17,6%), a livello femorale è variato da -0,8 a -0,7 (+12,5%). I valori medi delle donne che al reclutamento presentavano una condizione di osteoporosi conclamata a livello lombare è variato da -2,6 a -2,2, con un aumento medio dell'11,5%.

Questo studio ha dimostrato come il tibolone sia in grado di prevenire la perdita di massa ossea ed aumentare la densità minerale ossea, sia a livello della colonna lombare sia del femore prossimale, in donne in postmenopausa, anche con osteoporosi conclamata.

SUMMARY: Role of Tibolone in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis.

S. CARUSO, C. FALDUZZI, B. VENTURA, C. RUBINO, L. FERRARA, S. POLIZZI, S. GRASSO, S. DI LEO, A. CIANCI

By analyzing the values of bone mineral density measured as T-score value we evaluate the favorable effect of Tibolone in the prevention of postmenopausal osteoporosis and in the variation of bone density in osteoporotic women.

We have enrolled 42 post-menopausal women with a mean age of 51.7 years (range 43-58 years) and mean age at menopause of 49.8 years, and we have proposed a hormone replacement therapy with Tibolone (Livial®) 2.5 mg / day. The assessment of bone mineral density was performed at recruitment and after 12 months by DEXA evaluation of BMD and T-score values of the examined sites (lumbar spine and proximal femur) and classified according to WHO criteria.

After 12 months a significant reduction in the lumbar spine ($P < 0.001$) and femoral ($P < 0.05$) values of T-score has been shown. In the spine the mean T-score ranged from -1.7 to -1.4 (+17.6%), femoral T-score ranged from -0.8 to -0.7 (+12, 5%). At the lumbar spine the mean values of osteoporotic women ranged from -2.6 to -2.2 with an average increase of 11.5%.

This study has shown that Tibolone can prevent bone loss and increase bone mineral density at lumbar spine and proximal femur in postmenopausal women with osteoporosis.

KEY WORDS: Menopausa - Osteoporosi post-menopausale - Tibolone - DEXA.
Menopause - Osteoporosis - Tibolone - DEXA.

Introduzione

L'osso è un tessuto estremamente attivo ed è capace di rinnovarsi anche in tarda età mediante l'equilibrio tra il riassorbimento delle vecchie lamelle e la creazione di nuovo tessuto osseo.

L'osso invecchia diversamente nei due sessi; nella donna si riduce la densità della struttura interna e manca l'aumento della corticale presente nell'osso dell'uomo e quindi l'osso perde densità e resistenza meccanica. Nei soggetti in cui il processo di riassorbimento delle lamelle ossee è più accentuato, si creano vere e proprie perforazioni della struttura ossea: si instaura così la condizione di osteoporosi (1).

Nella donna una condizione di insufficienza estrogenica costituisce uno stimolo endocrino capace di indurre la proliferazione degli osteoclasti e di prolungare la loro attività. Attraverso questo meccanismo la menopausa attiva un accelerato riassorbimento osseo, spesso non compensato da una efficace neoformazione, favorendo così l'instaurarsi dell'osteoporosi. In molte donne tra i 45 e i 55 anni l'indebolimento del tessuto osseo si manifesta con una riduzione della statura (1-4 cm), un precoce incurvamento della colonna vertebrale e un aumentato rischio di fratture patologiche.

Il tibolone (2) si è dimostrato in grado di controllare la sintomatologia climaterica, migliorare la risposta sessuale e prevenire la perdita di massa ossea. Studi sulla sicurezza oncologica hanno mostrato come il tibolone non aumenti il rischio di neoplasia endometriale, grazie all'attività progestinica locale, e di neoplasia mammaria, grazie all'inattivazione degli enzimi deputati alla sintesi tissutale di estrogeni. Il tibolone viene rapidamente convertito in tre metaboliti: due, il 3α - ed il 3β -idrossi-tibolone, ad azione estrogenica su osso, vagina e cervello, efficaci nel miglioramento della sintomatologia climaterica e dell'atrofia vaginale (3), nella prevenzione della perdita di massa ossea postmenopausale e nel miglioramento del tono dell'umore e della libido (4); il terzo metabolita, il Δ^4 -isomero del tibolone, derivato anche dal metabolismo del 3β -idrossi-tibolone, che ha azione progestinica e lievemente androgenica, può essere sintetizzato localmente nell'endometrio dove previene la stimolazione estrogenica e quindi la proliferazione endometriale (5).

Il tibolone, mediante l'attivazione diretta del recettore estrogenico, previene la perdita di massa ossea (6), aumenta la densità minerale ossea in donne in menopausa iniziale e tardiva, anche se con osteoporosi conclamata (7), ed è in grado di preservare la resistenza dell'osso trabecolare e corticale. Studi condotti su ratte ovariectomizzate hanno dimostrato che il tibolone previene la perdita di massa ossea trabecolare riducendo il *turnover* e il riassorbimento dell'osso, avendo come risultato finale un aumento della densità minerale ossea misurata con DEXA, un aumento della resistenza ossea a livello del femore misurata da test meccanici e della resistenza compressiva di L4 (8). I dati raccolti dallo studio LIFT mostrano inoltre una riduzione del rischio di fratture vertebrali e non vertebrali nelle donne con osteoporosi, maggiore nelle donne

che presentavano una frattura vertebrale al reclutamento (9).

Anche la mancanza di effetto inibitorio a livello osseo da parte del tibolone e dei suoi metaboliti sull'enzima solfatasi gioca un ruolo importante (conversione dell'estrone solfato, inattivo, ad estrone, attivo) (10).

Mediante l'analisi dei valori di densità minerale ossea misurati come T-score alla Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC) si è voluto dimostrare l'effetto favorevole del tibolone nella prevenzione dell'osteoporosi postmenopausale e nella variazione della densità ossea nelle donne con osteoporosi conclamata.

Materiali e metodi

Sono state arruolate 42 donne in postmenopausa, dall'aprile 2008 al gennaio 2010, presso la Clinica Ostetrica e Ginecologica dell'A.O. Policlinico "Gaspare Rodolico" di Catania, al fine di condurre uno studio prospettico osservazionale sulla variazione della densità minerale ossea dopo un anno di terapia con tibolone.

Le 36 donne che hanno completato lo studio presentavano un'età media di 51,7 anni (*range* 43-58 anni), con età media alla menopausa di 49,8 anni.

La valutazione della densità minerale ossea è stata eseguita al reclutamento e dopo 12 mesi mediante MOC con metodica DEXA (*Dual-Energy X-ray Absorptiometry*), macchinario HOLOGIC Explorer QDR Series, valutando i valori di BMD e T-score dei siti esaminati (vertebre lombari e femore prossimale), e classificando come normale (T-score > -1), osteopenia (-1 > T-score > -2,5), osteoporosi (T-score < -2,5), secondo i criteri dell'OMS.

Sono state escluse dal reclutamento allo studio le donne che presentavano uno dei seguenti criteri: più di quattro anni dalla menopausa, terapia con estrogeni nei tre mesi precedenti, pregressa o attuale patologia mammaria documentata con mammografia eseguita nell'ultimo anno, presenza di sanguinamento uterino anormale, spessore dell'endometrio >4 mm (doppio strato), anamnesi positiva per formazioni polipoidi o iperplasia dell'endometrio accertate all'esame istologico, masse annessiali pregresse o attuali, patologie epatiche o renali, pregressi eventi cardio-vascolari, pregressa patologia trombo-embolica, pregressa patologia oncologica o familiarità positiva per tumori ormono-dipendenti.

Alle donne che non presentavano alcuno dei suddetti criteri di esclusione è stato proposto di effettuare la terapia sostitutiva con tibolone 2,5 mg/die.

La valutazione statistica è stata eseguita mediante l'uso di media \pm deviazione standard (DS), range, valori assoluti o percentuali ove appropriate.

La significatività statistica è stata calcolata mediante *t*-test e sono stati considerati significativi valori di $P < 0,05$.

Risultati

Quattro donne hanno sospeso la terapia: 2 per acne, 1 per ipertricosi, 1 per reazione allergica non correlabile al tibolone. Solo due donne sono state escluse dallo studio per incostanza nell'assunzione della terapia, attestando la *compliance* del tibolone al 95,2%. Durante lo studio in nessuna donna è stato diagnosticata una patologia tumorale o un evento cardiovascolare maggiore.

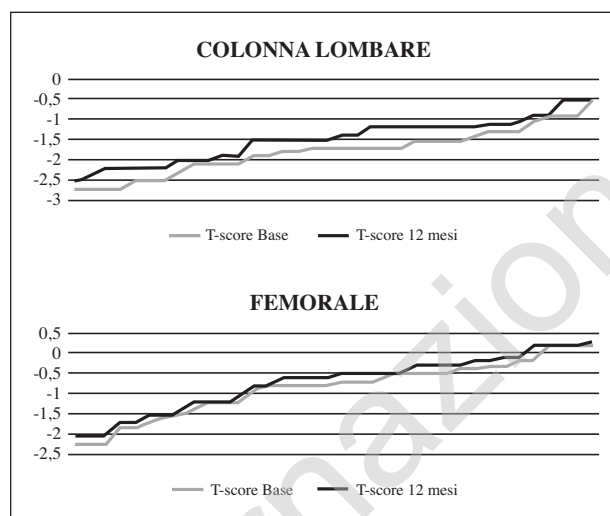
Secondo la classificazione OMS delle 36 donne esaminate, uno stato di osteoporosi era presente in 7 donne (19%) a livello della colonna lombare, in nessuna a livello del collo femorale. Uno stato di osteopenia era presente in 25 donne (69%) a livello della colonna lombare ed in 12 (33%) a livello del collo femorale. Le restanti presentavano valori entro il *range* di normalità.

A 12 mesi a livello della colonna lombare una donna presentava uno stato di osteoporosi (3%), 30 uno stato di osteopenia (83%) e 5 rientravano nel *range* di normalità (14%). A livello femorale la frequenza di presentazione rimane invariata.

A una non netta riduzione della frequenza assoluta di osteoporosi ed osteopenia corrisponde una riduzione significativa sia a livello della colonna lombare ($P < 0,001$), sia a livello femorale ($P < 0,05$) dei valori di T-score. A livello della colonna, il valore medio di T-score è variato da -1,7 a -1,4 (+17,6%), con una riduzione media per donna di -0,2. A livello femorale è variato da -0,8 a -0,7 (+12,5%), con una riduzione media per donna di -0,1. I valori medi delle donne che al reclutamento presentavano una condizione di osteoporosi conclamata a livello lombare è variato da -2,6 a -2,2, con un aumento medio dell'11,5%.

Bibliografia

- Seeman E. – Pathogenesis of bone fragility in women and men – *Lancet* 2002;359:1841-1850.
- Kloosterboer HJ. – Tibolone: a steroid with a tissue-specific mode of action – *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2001;76:231-238.
- Swanson SG, Drosman S, Helmond FA, Stathopoulos VM. – Tibolone for treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in postmenopausal women: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study – *Menopause* 2006;13:917-25.
- Castelo-Branco C, Vicente J, Figueras F, Sanjuan A, Martinez de Osaba M et al. – Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women – *Maturitas* 2000;34:161-168.
- De Gooyer ME, Deckers GH, Schoonen WG, Verheul HA, Kloosterboer HJ. – Receptor profiling and endocrine interactions of tibolone – *Steroids* 2003;68:21-30.
- Lyndsay R, McHart D, Kraszewski A. – Prospective double-blind trial of synthetic steroid (Org OD14) for preventing postmenopausal osteoporosis – *BMJ* 1980;280:1207-1209.
- Pavlov PW, Ginsburg J, Kicovic PM et al. – Double-blind, placebo controlled study of the effects of tibolone on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women with and without previous fractures – *Gynecol. Endocrinol.* 1999;13:230-237.
- Ederveen AGH, Spanjers CPM, Quaijtaal JHM, Kloosterboer HJ. – Effect of 16 month of treatment with tibolone on bone mass, turnover and biomechanical quality in mature ovariectomized rats – *J. Bone Miner. Res.* 2001;16:1651-1657.
- Cummings RS, Ettinger B, Delmas PD et al. – The effects of tibolone in older postmenopausal women – *N. Engl. J. Med.* 2008;359:697-708.
- De Gooyer ME, Overkijft Vaupel Kleyn GT, Smits KC, Ederveen AGH, Verheul HAM, Kloosterboer HJ. – Tibolone: a compound with tissue specific inhibitory effects on sulfatase – *Mol. Cell. Endocrinol.* 2001;183:55-62.



Distribuzione dei valori di T-score nei due siti esaminati al reclutamento e dopo 12 mesi.

Discussione e conclusioni

In numerosi studi il tibolone ha dimostrato effetti favorevoli nella gestione della sintomatologia climaterica; il particolare profilo farmacologico lo differenzia dalle terapie ormonali sostitutive convenzionali.

Questo studio ha dimostrato come la somministrazione giornaliera di 2,5 mg/die di tibolone (1 cpr/die) sia in grado di prevenire la perdita di massa ossea ed aumentare la densità minerale ossea, sia a livello della colonna lombare sia del collo femorale, in donne in postmenopausa, anche con osteoporosi conclamata.