

SECONDARY HYPERPARATHYROIDISM DECREASES THE BENEFICIAL EFFECT OF ALENDRONATE ON BONE MINERAL DENSITY IN OSTEOPOROTIC WOMEN

G. Pioli¹, A. Barone², G. Girasole³, A. Giusti²,
M. Pizzonia², M. Razzano², V. Siccardi³,
E. Palummeri², G. Bianchi³

¹ Geriatric Unit, ASMN Hospital, Reggio Emilia

² Gerontology and Musculoskeletal Sciences, Galliera Hospital, Genoa

³ Rheumatology Unit, "La Colletta, Hospital", Arenzano, Italy

It is well established that bisphosphonates represent the first choice treatment in postmenopausal osteoporosis. Nevertheless it is not known whether the beneficial effect of these drugs on bone mineral density (BMD) is affected by the presence of secondary hyperparathyroidism that recent evidences indicate highly prevalent in the european elderly population. In order to clarify this issue a randomized placebo-controlled trial was designed to evaluate the one-year potential changes in BMD induced by alendronate therapy in osteopenic-osteoporotic postmenopausal elderly women with secondary hyperparathyroidism. Ninety five women (age, mean \pm SD: 72.3 ± 6.4) with low BMD (T score < -2.0 at the femoral neck) were randomized in two groups: the first group received alendronate 70 mg weekly (group A; N = 47), the second one received alendronate 70 mg weekly plus calcitriol, 0.5 ug/die (group B; N = 48). After calcium dietetic evaluation by a self-administered questionnaire, all subjects received a calcium supplementation in order to obtain an overall daily intake of 1500 mg. Parathyroid hormone (PTH) levels as well as lumbar (L2-L4) and femoral (neck and total) BMD were measured before and after the treatment period. In the group A, PTH levels did not significantly change after 1 year treatment compared to baseline [percent change vs. baseline (Mean \pm SD): -3.8 ± 2.7 , $p = 0.94$]; in contrast, in group B, PTH values significantly decreased by about $-22.1 \pm 2.3\%$ ($p = 0.001$) and these changes were different to those of group A ($p < 0.001$). Moreover, the group of women taking calcitriol shared a higher percent of normalized levels in PTH (78%) compared to that of group A (31%). Both groups showed a significant increase in spine BMD after 1 year of treatment. More important, the percent increase of group B ($6.8 \pm 4.8\%$) was about twice higher than that of group A ($3.7 \pm 3.2\%$) with a statistically significant difference between the two groups ($p = 0.001$). The small but non significant increase in femoral BMD after 12 months in the group A (neck: $2.2 \pm 2.7\%$, total: $+2.3 \pm 2.4\%$) was comparable to that of group B (neck: $2.5 \pm 4.9\%$, total: $+3.5 \pm 4.6\%$). In addition, in the group B, there was an inverse relationship between changes in spine BMD and reductions in

L'IPERPARATIROIDISMO SECONDARIO RIDUCE L'EFFETTO DELL'ALENDRONATO SULLA DENSITÀ MINERALE SCHELETRICA IN DONNE OSTEOPOROTICHE

G. Pioli¹, A. Barone², G. Girasole³, A. Giusti²,
M. Pizzonia², M. Razzano², V. Siccardi³,
E. Palummeri², G. Bianchi³

¹ Unità di Geriatria, Ospedale ASMN, Reggio Emilia

² Gerontologia e Scienze Muscoloscheletriche, Ospedale Galliera, Genova

³ Unità di Reumatologia, Ospedale "La Colletta", Arenzano

Un numero crescente di segnalazioni sta evidenziando quanto sia elevata la prevalenza di iperparatiroidismo secondario nelle donne anziane affette da osteoporosi. Nonostante numerosi farmaci siano stati approvati per il trattamento dell'osteoporosi e la prevenzione delle fratture da fragilità, incerto resta quanto l'effetto di tali farmaci sulla densità minerale ossea possa essere influenzato dalla presenza di iperparatiroidismo secondario.

Allo scopo di valutare se l'iperparatiroidismo secondario può condizionare la risposta della densità minerale ossea ai bisfosfonati, è stato disegnato un trial randomizzato-controllato dove donne anziane affette da iperparatiroidismo secondario e bassa densità minerale ossea (osteoporosi) sono state trattate con alendronate solo o associato a calcitriolo.

Novantuno donne sono state arruolate in due centri per l'osteoporosi della Regione Liguria (Arenzano La Colletta, Genova Ospedale Galliera). I criteri di inclusione erano: età $>$ di 65 anni, DXA T-score $< -2,5$ in almeno uno dei distretti analizzati (colonna lombare, collo femorale o femore totale), presenza di iperparatiroidismo secondario normocalcemico. Sono stati esclusi tutti i soggetti affetti da neoplasia, insufficienza epatica o renale, malattie metaboliche ossee o alterazioni della calcemia, o in trattamento con farmaci interferenti con il metabolismo osseo (formulazioni di vitamina D, farmaci anti-rassorbitivi, teriparatide, diuretici tiazidici). Dopo la valutazione basale (PTH, 25OH vitamina D, calcemia, fosforemia, albumina sierica, fosfatasi alcalina ossea, calciuria delle 24 ore e DXA lombare e femorale), i soggetti sono stati randomizzati in 2 gruppi: alendronate 70 mg/sett; alendronate 70 mg/sett + calcitriolo 0,5 ug/die. In tutti i soggetti è stata inoltre eseguita una integrazione calcica, dopo valutazione dietetica, per mantenere un apporto di calcio pari a 1.500 mg/die. Come outcome dello studio sono stati considerati le variazioni dei valori densitometrici a livello della colonna lombare e del femore prossimale e totale e l'andamento del paratormone dopo 12 mesi di trattamento.

I due gruppi di trattamento presentavano caratteristiche basali simili sia per quanto riguarda i valori densitometrici che per i parametri sierologici. In particolare tutti i sog-

PTH levels after twelve months (Pearson correlation coefficient = -0.246, $p = 0.022$). These results indicate that secondary hyperparathyroidism decreases the alendronate effects on bone mass. Normalization of serum PTH levels, induced by calcitriol, allows to obtain an increase in spine BMD similar to that observed in clinical trials with alendronate.

getti avevano livelli di vitamina D insufficienti e circa l'80% presentava un'ipovitaminosi D severa. A 12 mesi di trattamento, solo il gruppo trattato con alendronato + calcitriolo mostrava una significativa riduzione dei valori medi di PTH ($60,1 \pm 22,6$ pg/mL vs $91,4 \pm 27,2$ pg/mL, $p < ,001$) che invece risultavano sostanzialmente invariati nel gruppo trattato con alendronato ($83,7 \pm 21,5$ pg/mL vs $89,9 \pm 20,7$ pg/mL, $p = 0,132$). Inoltre, statisticamente significativa è risultata la variazione percentuale media del PTH nel confronto tra i due gruppi ($-3,8 \pm 2,7$ vs $-22,1 \pm 2,3$, $p < ,001$). Indipendentemente dal gruppo di trattamento, i soggetti che presentavano una normalizzazione dei valori di PTH a 12 mesi hanno evidenziato un incremento della densità ossea lombare (LS-BMD) maggiore rispetto a i soggetti con valori di PTH persistentemente elevato ($p = ,001$); lo stesso trend, anche se non significativo, è stato osservato a livello femorale. Le variazioni percentuali nella LS-BMD hanno mostrato una correlazione negativa significativa con i valori di PTH a un anno ($\rho = -.399$, $p < 0,001$) e con la percentuale di variazione di tale valore ($\rho = -.337$, $p = 0,001$). La presenza di iperparatiroidismo secondario sembra ridurre l'effetto dell'alendronato che risulterebbe viceversa ripristinato con l'associazione di metaboliti della vitamina D in grado di migliorare lo stato di iperparatiroidismo. Questa ricerca sottolinea l'importante ruolo del PTH sugli incrementi di densità ossea in risposta all'alendronato e suggerisce la necessità di dosare il PTH nei soggetti anziani ad alto rischio di iperparatiroidismo secondario prima di iniziare una terapia antiassorbitiva, al fine di implementare strategie per normalizzare eventuali alterazioni del PTH.