

# INIBITORI DELL'ACETILCOLINESTERASI E RISCHIO DI FRATTURE OSTEOPOROTICHE NEI PAZIENTI CON MALATTIA DI ALZHEIMER

*A cura della Dott.ssa Maria Giulia Alcaro*

## INTRODUZIONE

Il sistema nervoso autonomo regola il rimodellamento osseo attraverso l'attività delle sue due componenti: il sistema adrenergico e il sistema colinergico (1). L'attività del sistema adrenergico ha un effetto catabolico sull'osso (2). I farmaci che inibiscono il segnale adrenergico (ad es. beta-bloccanti) aumentano l'accumulo osseo (2) e la densità minerale ossea nell'uomo (3); questi farmaci possono anche ridurre il rischio di fratture nell'uomo (4). D'altra parte, l'attività del sistema colinergico ha un effetto anabolico sull'osso (1). Studi in vitro hanno dimostrato che gli agonisti colinergici (ad es. nicotina) potrebbero stimolare la proliferazione degli osteoblasti (5,6). Studi in vivo su topi knockout hanno riportato che la perdita di specifici recettori colinergici (recettore muscarinico-3 e sottotipo nicotinic- $\alpha$  2) è associata a perdita ossea (7). Infatti, i topi con recettori nicotinici, sottotipo nicotinic  $\alpha$  2, sono osteoporotici a causa di una diminuzione del segnale dell'interleuchina-1 nel sistema nervoso centrale, che porta a livelli molto bassi di trasportatore di acetilcolina vescicolare e ad un aumento del numero di osteoclasti (7). D'altra parte, i topi con i recettori muscarinici 3 knockout sono osteoporotici a causa di un aumento del numero di osteoclasti e una diminuzione del numero di osteoblasti (8). Questi risultati suggeriscono che l'uso di agonisti colinergici come gli inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChEI) possa avere effetti positivi sulla massa ossea nell'uomo (9).

Gli AChEI sono un gruppo di farmaci che causano la stimolazione dei recettori dell'acetilcolina (AChR) inibendo l'azione dell'acetilcolinesterasi (AChE), enzima altamente espresso sulle cellule ossee soprattutto durante lo stadio di differenziazione degli osteoblasti, aumentando i livelli di acetilcolina (ACh) nello spazio sinaptico con conseguente attivazione dei recettori colinergici (10). Questo determina un aumento del tono colinergico che potrebbe aver un riscontro positivo a livello del turnover osseo (11). Questi farmaci sono stati ampiamente utilizzati nel trattamento della malattia di Alzheimer (AD) e di altre forme di demenza dalla metà degli anni '90.

## STUDI CLINICI

Uno studio recente, in modelli animali ha dimostrato che l'uso di piridostigmina, un potente inibitore reversibile dell'AChEI ad azione periferica, favorisce il mantenimento della massa ossea stimolando l'apoptosi degli osteoclasti (11). Un altro recente studio ha evidenziato come l'uso di AChEI ad azione centrale, come la

galantamina, non determina alcun effetto benefico nel ridurre il rischio di frattura dell'anca. Lo stesso studio ha rivelato che il donepezil e la rivastigmina, stimolano sia i recettori nicotinici che muscarinici e la loro azione è associata ad una riduzione del rischio di fratture dell'anca in pazienti con AD (12).

Recentemente, sono stati condotti studi per valutare l'efficacia di tali farmaci nella riduzione del rischio di fratture ossee. In un primo studio, sono stati presi in considerazione: età del paziente, sesso, mobilità, istituzionalizzazione, punteggio di comorbidità di Charlson (CCS), trattamento con inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), fratture correlate all'osteoporosi (vertebrale, raggio distale, prossimale omerale e fratture dell'anca precedenti), indice di massa corporea (BMI), rischio di caduta secondo lo strumento di valutazione dei rischi Falls (FRAT), fumo e osteoporosi familiare. I pazienti con AD che presentavano elevati valori di FRAT e CCS presentavano un più alto rischio di frattura. Inoltre i pazienti fumatori con un valore di BMI inferiore a 25 ed un punteggio FRAT maggiore di 1 hanno mostrato un rischio più elevato di frattura dell'anca rispetto a pazienti non fumatori con un valore di BMI maggiore di 25 e punteggio FRAT uguale a 1. Un più alto rischio di fratture si è evidenziato nelle donne rispetto agli uomini, nei fumatori rispetto ai non fumatori e nei pazienti con età compresa tra i 75-79 anni rispetto ai pazienti con età compresa tra 80-85 anni. I pazienti con AD che assumevano AChEI presentavano migliori funzioni cognitive rispetto ai pazienti che non assumevano questi farmaci. Inoltre, i pazienti in terapia con AChEI sono stati associati ad un minor rischio di fratture dell'anca anche per il fatto che l'insorgenza di AD è associata a perdita di equilibrio (12).

In un altro studio, di tipo retrospettivo e della durata di 8 anni, è stata confrontata la percentuale di guarigione delle fratture dell'anca in un gruppo di pazienti con AD in corso di trattamento con AChEI rispetto ad un altro gruppo di pazienti con AD che non hanno ricevuto AChEI. I parametri valutati, in grado di influenzare gli esiti, sono stati: età, BMI, punteggio di Comorbidità (CCS), grado di AD (13). Di 135 pazienti con AD e contemporanea frattura dell'anca, soltanto 80 pazienti hanno soddisfatto i criteri di inclusione medica; di questi 34 sono stati esclusi per radiografie mancanti ed i rimanenti 46 sono invece stati inclusi e di questi solo 24 erano pazienti che assumevano AChEI. Dei 24 pazienti che assumevano AChEI, 10 erano stati trattati con rivastigmina 3-12 mg/die per 12-48 mesi, 7 erano stati trattati con donepezil 5-10 mg/die per 12-36 mesi e altri 7 pazienti erano stati trattati con galantamina 6-24 mg/die per 12-48 mesi prima dell'arruolamento. Sono state prese in considerazione donne di età compresa tra 75-95 anni, mentre sono stati esclusi fumatori, alcolisti, pazienti sottoposti a trattamenti con farmaci corticosteroidi, antiepilettici e bifosfonati, e coloro ai quali è stata diagnosticata una condizione che poteva influenzare negativamente il metabolismo osseo come osteomalacia, carenza di vitamina D, ipertiroidismo e cancro. Negli studi radiografici sono stati utilizzati come

parametri il grado di calcificazione (unione radiografica) al sito di frattura e la qualità ossea al sito di non frattura. Il grado di calcificazione è stato valutato seguendo l'indice di Hammer che classifica il grado di calcificazione radiografica della frattura ossea in 5 gradi: dal grado 1 (calcificazione completa) al grado 5 (corrispondente ad una frattura senza calcificazione) in base alla presenza o meno di una linea di frattura (14). La qualità dell'osso nel sito di non frattura è stata valutata seguendo l'indice di Singh con il quale viene classificata la qualità dell'osso da grado 1 (scarsa qualità ossea) a grado 6 (osso normale), in base alla morfologia delle trabecole e sulla distribuzione al femore prossimale.

*I risultati di tale studio hanno portato alle seguenti conclusioni:*

*-grado di calcificazione radiografica:* le analisi radiografiche hanno dimostrato che 3 fratture dell'anca erano di grado 2, 11 di grado 3, 10 di grado 4 e 11 di grado 5. Per semplificare la classificazione le fratture sono state divise in due gruppi: fratture di grado 3 o inferiore e fratture di grado superiore al 3. Si è visto che i pazienti con AD che presentavano fratture di grado 3 o inferiore non presentavano differenze significative in età, BMI, stato mentale o tipo di frattura rispetto a quelli che presentavano fratture di grado superiore a 3. I pazienti in trattamento con AChEI sono associati ad un migliore grado di calcificazione nel sito di frattura rispetto ai pazienti non trattati;

*- qualità dell'osso:* i pazienti in assenza di frattura dell'anca sono stati divisi in due gruppi, quelli che mostravano un grado 3 o inferiore (scarsa qualità ossea) e quelli con grado superiore a 3 (qualità ossea adeguata). I pazienti che presentavano una qualità ossea superiore a 3 nel sito di non frattura non presentavano differenze significative in età, BMI, stato mentale rispetto a coloro che avevano una qualità ossea inferiore al grado 3. I pazienti in trattamento con AChEI sono associati ad un migliore qualità ossea (superiore al grado 3) rispetto ai pazienti non trattati.

*-complicazioni di guarigione:* I pazienti con AD con complicanze di guarigione della frattura non hanno presentato differenze significative in età, BMI o stato mentale rispetto a quelli senza complicanze. Tuttavia, tutte le complicanze riportate sul sito di frattura sono state osservate in pazienti con scarsa qualità ossea. Le complicanze riportate sono state: due casi di infezioni post-chirurgiche, un caso di nuova frattura dell'anca in un sito vicino e un caso di unione ritardata (13).

*Questi risultati aprono la strada ad un nuovo approccio terapeutico per il possibile trattamento dell'osteoporosi attraverso la stimolazione del sistema colinergico.*

**IN CONCLUSIONE:**

Il rischio di fratture osteoporotiche è maggiore nei soggetti fumatori rispetto ai non fumatori.

Il rischio di fratture osteoporotiche è maggiore nei pazienti con AD nei primi stadi clinici della malattia per riduzione della densità minerale ossea.

Il rischio di fratture è maggiore in soggetti con valori di BMI inferiori a 25 ed elevati valori di FRAT e CCS

Gli AchEI riducono il rischio di calcificazione al sito di frattura .

Gli AchEI migliorano la condizione del paziente con AD riducendo perdita dell'equilibrio e minor rischio di fratture dell'anca.

Gli AchEI favoriscono la massa ossea mediante proliferazione degli osteoblasti ed apoptosi degli osteoclasti.

Studi in vitro hanno suggerito che l'acetilcolina potrebbe regolare la proliferazione e la differenziazione delle cellule ossee.

Studi in vivo hanno dimostrato che la modulazione dell'attività colinergica regola la massa ossea.

Studi clinici hanno dimostrato che le malattie causate dall'interruzione dell'attività colinergica sembrano essere associate a disturbi ossei.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. H. Eimar, I. Tamimi, M. Murshed, F. Tamimi. Cholinergic regulation of bone. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2013; 13(2):124-132;
2. Takeda S, Elefteriou F, Lévassieur R, Liu X, Zhao L, Parker KL, Armstrong D, Ducy P, Karsenty G (2002) Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 111(3):305–317;
3. Pasco JA, Henry MJ, Sanders KM, Kotowicz MA, Seeman E, Nicholson GC (2004) Beta-adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res* 19:19–24;
4. Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, Meier CR (2004) Use of beta-blockers and risk of fractures. *Jama-J Am Med Assoc* 292(11):1326–1332;
5. Liu PS, Chen YY, Feng CK, Lin YH, Yu TC (2011) Muscarinic acetylcholine receptors present in human osteoblast and bone tissue. *Eur J Pharmacol* 650(1):34–40;
6. Sato T, Abe T, Chida D, Nakamoto N, Hori N, Kokabu S, Sakata Y, Tomaru Y, Iwata T, Usui M, Aiko K, Yoda T (2010) Functional role of acetylcholine and the expression of cholinergic receptors and components in osteoblasts. *FEBS Lett* 584(4):817–824;
7. Bajayo A, Bar A, Denes A, Bachar M, Kram V, Attar-Namdar M, Zallone A, Kovacs KJ, Yirmiyya R, Bab I (2012) Skeletal parasympathetic innervation communicates central IL-1 signals regulating bone mass accrual. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(38):15455–15460;
8. Shi Y, Oury F, Yadav VK, Wess J, Liu XS, Guo XE, Murshed M, Karsenty G (2010) Signaling through the M3 muscarinic receptor favors bone mass accrual by decreasing sympathetic activity. *Cell Metab* 11(3):231–238;
9. Eimar H, Alebrahim S, Manickam G, Al-Subaie A, Abu-Nada L, Murshed M, Tamimi F (2016) Donepezil regulates energy metabolism and favors bone mass accrual. *Bone* 84:131–138;
10. Pepeu G, Giovannini MG (2009) Cholinesterase inhibitors and beyond. *Curr Alzheimer Res* 6(2):86–96;
11. Bajayo A, Bar A, Denes A, Bachar M, Kram V, Attar-Namdar M, Zallone A, Kovacs KJ, Yirmiyya R, Bab I. Skeletal parasympathetic innervation communicates central il-1 signals regulating bone mass accrual. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109:15455-60;
12. I. Tamimi, T. Ojea, J. M. Sanchez-Siles, F. Rojas, I. Martin, I. Gormaz, A. Perez, M. S. Dawid-Milner, L. Mendez, and F. Tamimi. Acetylcholinesterase Inhibitors and the Risk of Hip Fracture in Alzheimer’s Disease Patients: A Case-Control Study. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2012; 27 (7) 1518–1527;
13. H. Eimar, A. Perez Lara, I. Tamimi, P. Márquez Sánchez, I. Gormaz Talavera, F. Rojas Tomba, T. García de la Oliva, F. Tamimi. Acetylcholinesterase inhibitors and healing of hip fracture in Alzheimer’s disease patients: a retrospective cohort study. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2013; 13(4):454-463;
14. Hammer RR, Hammerby S, Lindholm B. Accuracy of radiologic assessment of tibial shaft fracture union in humans. *Clin Orthop Relat Res* 1985; 199:233-8.