

TESSUTO OSSEO

STRUTTURA E COMPONENTI

Organizzazione macroscopica

Struttura microscopica

RIMODELLAMENTO OSSEO

FATTORI ED ORMONI CHE AGISCONO A LIVELLO OSSEO

BIBLIOGRAFIA

OSTEOPOROSI

DEFINIZIONE ED EZIOPATOGENESI

MANIFESTAZIONI CLINICHE

DIAGNOSI E FOLLOW-UP

Indagini strumentali

Indagini di laboratorio

TERAPIA

BIBLIOGRAFIA

IL TESSUTO OSSEO

Il tessuto osseo è una forma di tessuto connettivo specializzato in cui si osserva la mineralizzazione della matrice extracellulare, fenomeno che conferisce al tessuto una notevole durezza e resistenza.

L'osso non è un tessuto statico ma è soggetto ad un dinamico e continuo processo di rimodellamento che perdura tutta la vita, normalmente mantenuto da un fine equilibrio tra riassorbimento di tessuto vecchio o alterato e formazione di osso nuovo. Molteplici fattori locali ed ormonali agiscono sulle diverse componenti di questo processo e le loro alterazioni si riflettono in cambiamenti quantitativi e morfologici a livello osseo, di cui la più frequente è l'osteoporosi.

STRUTTURA E COMPONENTI

Organizzazione macroscopica

All'esame macroscopico si distinguono due tipi di osso: l'osso spugnoso e l'osso compatto.

L'osso spugnoso ha aspetto alveolare ed è costituito da sottili trabecole che si ramificano e si anastomizzano in una rete tridimensionale che funge da substrato al metabolismo osseo. L'osso compatto invece appare come una struttura solida continua, più densa rispetto all'osso spugnoso.

L'osso compatto e l'osso trabecolare sono compresenti in praticamente tutte le strutture ossee, ciò che varia è la percentuale relativa delle due componenti.

Composizione delle ossa lunghe, corte e piatte.

TIPOLOGIA OSSEO	LOCALIZZAZIONE	COMPONENTE PRINCIPALE	OSSO COMPATTO	OSSO TRABECOLARE
OSSA LUNGHE	Scheletro appendicolare (femore, omero)	Compatto	- diafisi - rivestimento esterno epifisi	- epifisi - strato interno diafisi
OSSA CORTE	Scheletro assile (vertebre, bacino)	Trabecolare	- rivestimento esterno	- strato interno
OSSA PIATTE	Cranio	Compatto/ trabecolare	- tavolato esterno ed interno	- diploe

Struttura microscopica

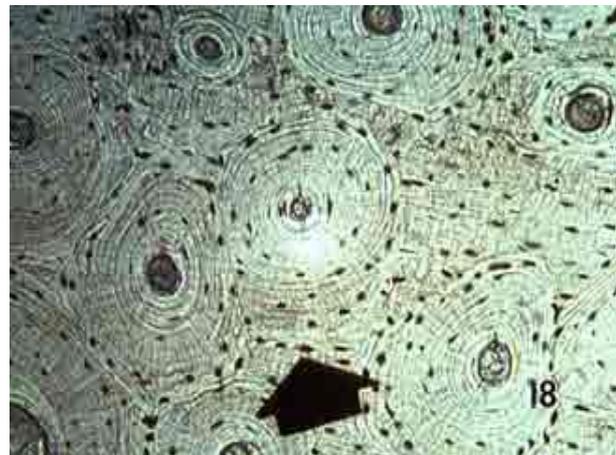
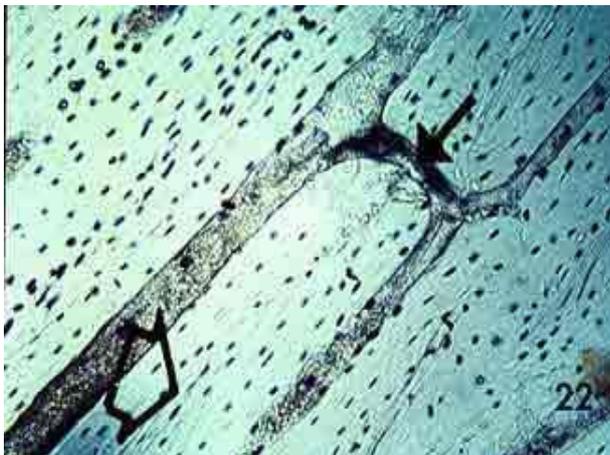
Il tessuto osseo è organizzato in lamelle spesse 3-7 µm aggregate in strati paralleli e disposte in modo diverso a seconda che si tratti di osso compatto o spugnoso. Ciascuna lamella è costituita da cellule e da sostanza intercellulare.

Nell'osso spugnoso le lamelle si aggregano formando trabecole disposte secondo le linee di forza delimitando un labirinto di spazi intercomunicanti occupati da midollo osseo.

Nell'osso compatto invece le lamelle si orientano parallelamente formando strutture compatte e regolari di cui l'unità fondamentale è l'osteone. L'osteone è una struttura cilindrica della lunghezza di 1,2 mm e di 0,2 mm di diametro composto da 4 a 20 lamelle. In questa struttura si trovano gli osteociti, accolti in cavità denominate lacune, deputati a ricevere le sostanze nutritizie e ad eliminare i metaboliti tramite un sistema di canali con diverso orientamento.

Durante l'accrescimento tra epifisi e diafisi delle ossa lunghe, si interpone la cartilagine di coniugazione che contribuisce allo sviluppo in lunghezza del segmento scheletrico. L'ossificazione della cartilagine di coniugazione avviene tramite una sequenza ordinata di stadi che possono essere identificati esaminando la sezione longitudinale dell'osso lungo, procedendo dall'epifisi verso la dialisi.

Struttura microscopica dell'osso compatto in sezione trasversale) e longitudinale).



Nell'immagine a destra, sezione trasversale di osso osteonico si notano i canali di Havers (strutture nere tondeggianti di maggiori dimensioni) circondati dalle lamelle disposte concentricamente. La freccia nera indica le lacune ossee in cui sono accolti gli osteociti.

Nell'immagine a sinistra, sezione longitudinale, si osservano i canali di Havers perpendicolarmente ai quali si anastomizzano i canali di Volkmann (freccia nera piccola).

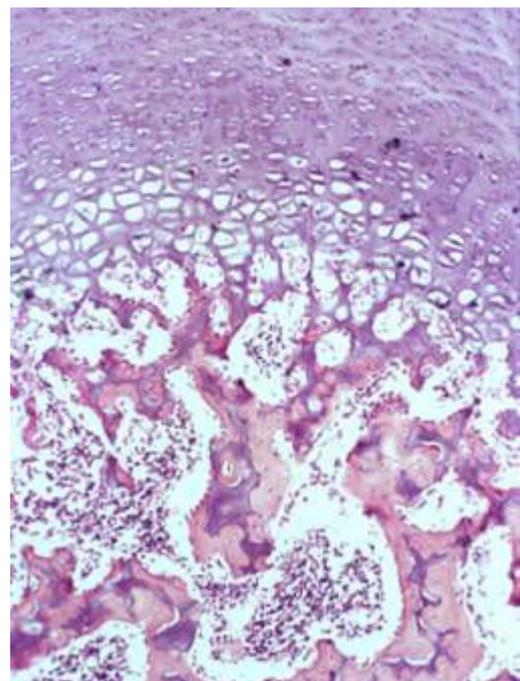
Zone identificabili nella cartilagine di accrescimento dell'osso lungo.

ZONA	DESCRIZIONE
Cartilagine di riposo o di riserva	Cellule cartilaginee prive di attività proliferativa
Cartilagine seriatata o di proliferazione	Cellule cartilaginee proliferanti con disposizione in colonne longitudinali
Ipertrofica e di maturazione	Arresto della proliferazione, ipertrofia, vacuolizzazione e aumento del glicogeno nelle cellule
Cartilagine calcificata	Calcificazione matrice disposta tra le colonne e graduale regressione
Di invasione vascolare e deposizione di osso	Lacune in regressione invase da anse capillari e tessuto connettivo da cui si differenzieranno le cellule del tessuto osseo

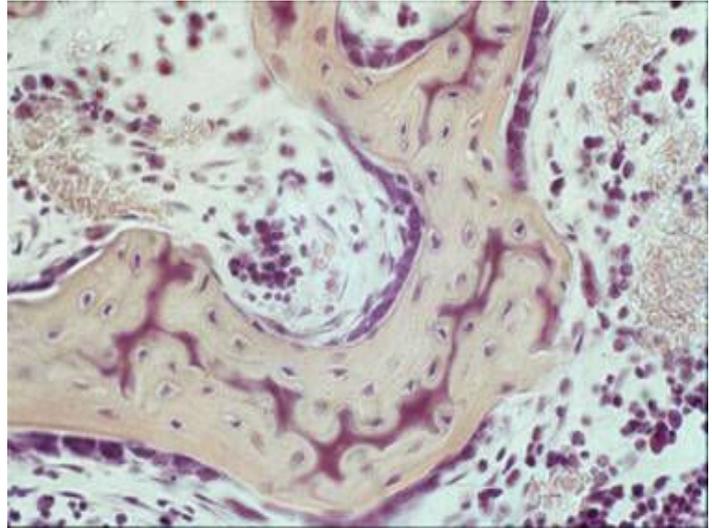
Al termine del periodo di accrescimento, l'attività proliferativa dei condrociti si esaurisce, mentre continua il processo di ossificazione con la chiusura delle epifisi. Da questo momento non sarà possibile un ulteriore aumento in lunghezza del segmento scheletrico.

A livello epifisario, nel centro secondario di ossificazione, si riscontra la stessa sequenza di eventi descritta per la diafisi ma con la differenza che le cellule cartilaginee proliferanti non si dispongono in colonne ma in nidi cellulari. Quanto finora descritto a livello epifisario e diafisario è parte integrante del processo di ossificazione indiretta o endocondrale che coinvolge le ossa della colonna, del bacino e degli arti. In questo tipo di osteogenesi l'osso è preceduto da un abbozzo cartilagineo embrionale che funge da stampo per la formazione del tessuto osseo. A livello delle ossa piatte della volta cranica e in parte della mandibola si verifica un'ossificazione intramembranosa nella quale l'osso si forma direttamente in seno ad un tessuto connettivo per differenziazione delle cellule mesenchimali in osteoblasti.

Ossificazione indiretta o condrale: centro di ossificazione nella zona di transizione tra diafisi ed epifisi. Si nota la presenza della cartilagine di coniugazione in cui, procedendo dal versante epifisario (parte superiore dell'immagine) verso quello diafisario, si riconoscono gli strati della cartilagine a riposo, della cartilagine proliferante, della cartilagine ipertrofica, della cartilagine calcificata e dell'osso neoformato.



Centro di ossificazione endocondrale in cui si notano trabecole formate da una porzione centrale di matrice cartilaginea calcificata, basofila, rivestita da osso fibroso neoformato, acidofilo.



Cellule del tessuto osseo

Nelle ossa si riscontrano 4 tipi cellulari: i preosteoblasti, gli osteoblasti, gli osteociti e gli osteoclasti.

I preosteoblasti derivano da una cellula mesenchimale e costituiscono una popolazione di elementi relativamente indifferenziati e proliferanti. Essi danno origine agli osteoblasti durante l'accrescimento osseo e nell'adulto in corso di rimodellamento osseo o in caso di fratture. La popolazione di preosteoblasti costituisce le lining cells che ricoprono con uno strato molto sottile del loro citoplasma tutta la superficie delle trabecole impedendone l'accesso agli osteoclasti.

Gli osteoblasti sono elementi di forma cuboidale o cilindrica deputati alla sintesi della sostanza intercellulare organica, composta da collagene di tipo I e da complessi glicoproteici, che concorrono al processo di calcificazione tramite la sintesi dell'osteocalcina. Sulla superficie degli osteoblasti sono presenti numerosi recettori non presenti a livello degli osteoclasti.

Gli osteociti rappresentano uno stadio di quiescenza osteoformativa degli osteoblasti che, dopo aver elaborato la sostanza ossea, rimangono imprigionati nella matrice calcificata delle lacune. Gli osteociti si differenziano dagli osteoblasti per la presenza di numerosi prolungamenti che si fanno strada tra i canalicoli ossei, per un corpo cellulare appiattito e per la ridotta capacità di sintesi proteica.

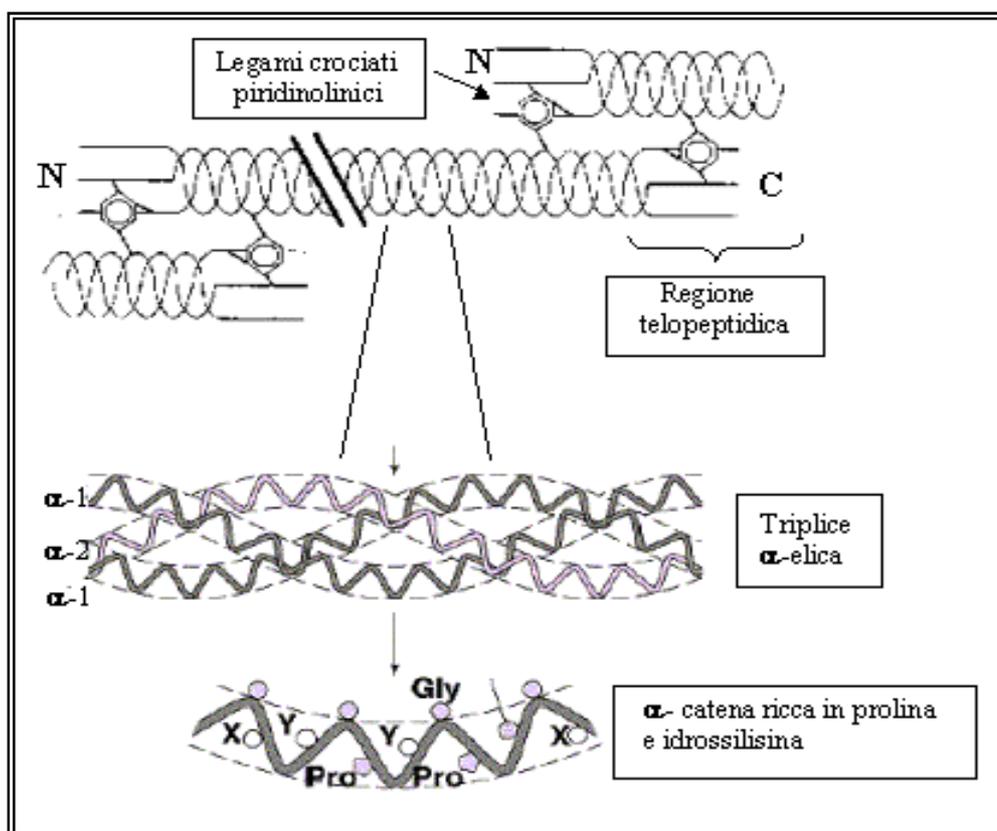
Infine gli osteoclasti, cellule responsabili del riassorbimento osseo, sono elementi giganti multinucleati che discendono dalla cellula staminale emopoietica; si tratta probabilmente di sincizi originati dalla fusione di cellule derivanti dalla linea monocito-macrofagica. Al polo apicale dell'osteoclasta è presente una membrana fenestrata dotata di microvilli, orientata verso la matrice ossea. La secrezione di protoni crea un microambiente a pH acido in cui vengono riversati potenti enzimi, quali fosfatasi acida, metalloproteine (MMP) e glucuronidasi che determinano la comparsa di una zona di erosione ossea definita lacuna di riassorbimento. In corrispondenza della membrana basolaterale l'osteoclasta viene a contatto con l'ambiente locale tramite la presenza di recettori per ormoni ed altre sostanze implicate nella regolazione del metabolismo osseo.

Sostanza intercellulare

La sostanza intercellulare dell'osso è costituita da due componenti: la matrice organica che conferisce resistenza alla trazione ed alla pressione e quella inorganica responsabile della durezza e della rigidità propria del tessuto scheletrico.

Più del 90% della matrice organica è costituita da collagene, sotto forma di collagene di tipo I, presente anche in altri tessuti ma di cui l'osso rappresenta la maggiore riserva. Le fibre di collagene sono incluse nella sostanza amorfa costituita da proteoglicani e glicoproteine, quali l'osteonectina e l'osteocalcina.

Struttura del collagene di tipo I. Le fibrille, composte da una triplice α -elica di cui si mostra la struttura, si connettono le une alle altre tramite legami crociati piridinolinici tra la parte C e N-terminale e le aree a struttura elicoidale.



Il collagene di tipo I è una proteina del peso molecolare di 300 kD la cui unità fondamentale è il tropocollagene ed è caratterizzato da una sintesi sotto forma di precursore con un'estensione relativamente ampia di peptidi all'estremità carbossi e amino-terminale che vengono successivamente clivati nel processo di secrezione. Il collagene di tipo I è costituito da una tripla elica composta da due catene di tipo α_1 e una di tipo α_2 che conferisce il caratteristico elevato contenuto in idrossiprolina e prolina. Nell'assemblaggio delle fibrille di collagene si creano legami crociati piridinolinici e desossipiridinolinici che coinvolgono i residui di lisina o idrossilisina alle estremità non a α -elica C- e N-terminale e le porzioni ad elica di un adiacente collagene.

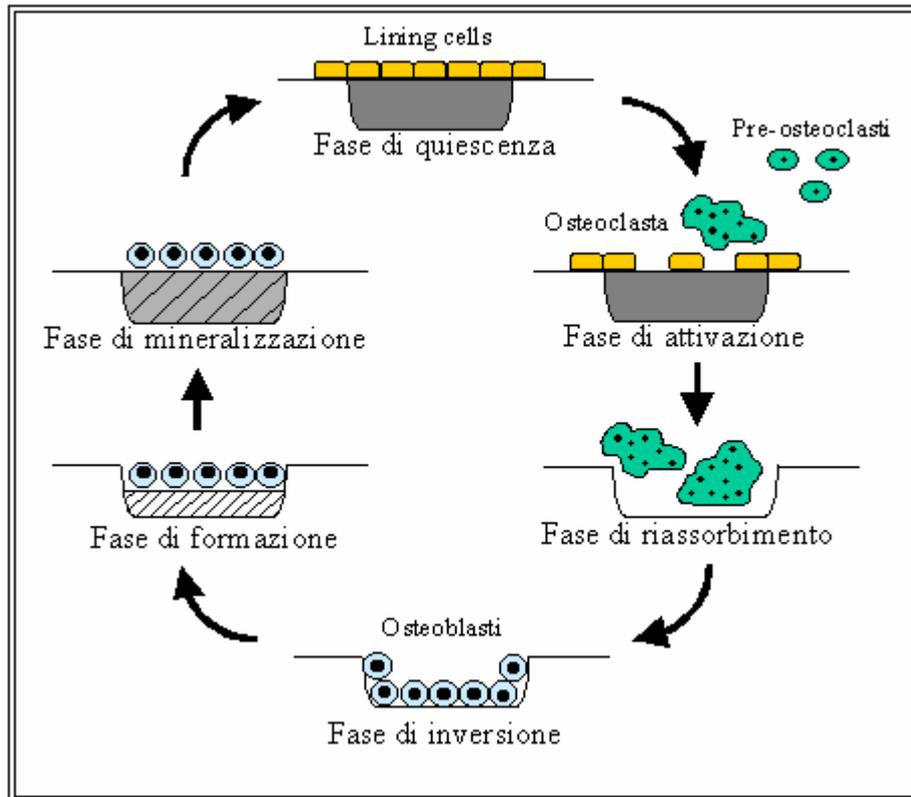
All'interno di ciascuna lamella ossea, i fasci di collagene si dispongono in modo parallelo ad andamento elicoidale rispetto ad ogni osteone. Ciò che varia tra le lamelle contigue è il passo dell'elica e la direzione delle fibre.

La matrice inorganica dell'osso è costituita da fosfato e carbonato di calcio presenti sotto forma di idrossiapatite. Durante la calcificazione dell'osso, i cristalli di idrossiapatite si dispongono tra le fibrille di collagene. Un ridotto contenuto di questi sali minerali nell'osso si verifica nel rachitismo e nell'osteomalacia.

RIMODELLAMENTO OSSEO

L'osso è un tessuto sottoposto ad un processo dinamico e continuo di accoppiamento tra riassorbimento di osso vecchio o danneggiato e formazione di tessuto nuovo (*Christenson, 1997*).

Le fasi del ciclo di rimodellamento osseo.



Questo processo è denominato rimodellamento o turn-over osseo ed accompagna le varie età della vita con diverso prevalere di una delle due componenti di questo meccanismo. Nel soggetto adulto vi è un sostanziale equilibrio tra fase riassorbitiva ed appositiva, nel bambino prevale quantitativamente l'attività di neoformazione, mentre il processo di riassorbimento è maggiormente rilevante nell'anziano. Da un punto di vista microscopico, il metabolismo osseo avviene sempre sulla superficie dell'osso in corrispondenza delle unità di rimodellamento osseo conosciute come BMU (Bone Remodelling Unit). Si stima che ogni anno circa il 10 % dell'osso sia normalmente sostituito ad opera del turn-over.

Il rimodellamento osseo si compie attraverso una successione unidirezionale di eventi altamente coordinati e controllati da ormoni e fattori solubili, molti dei quali non completamente conosciuti al momento. Nella fase di quiescenza l'osso è tappezzato dalle lining cells che, in risposta a stimoli locali specifici, ritirano i loro prolungamenti citoplasmatici che impedivano l'aggressione da parte degli osteoclasti del tessuto osseo. Ciò costituisce la fase di attivazione in cui si ha richiamo dei preosteoclasti ed evoluzione in osteoclasti i quali, in corrispondenza di una BMU, erodono l'osso con formazione di una lacuna. Alla fase di riassorbimento fa seguito la cosiddetta fase di inversione e quindi di neoformazione in cui gli osteoblasti, in corrispondenza della lacuna, depongono matrice osteoide che andrà quindi incontro a mineralizzazione. L'intero processo di rimodellamento dura da 3 a 6 mesi.

FATTORI ED ORMONI CHE AGISCONO A LIVELLO OSSEO

Il metabolismo osseo è regolato da una complessa ed ampia maglia di fattori ed ormoni di cui spesso non si conosce con precisione il meccanismo d'azione (*Christenson, 1997*).

Ormoni coinvolti nel metabolismo osseo, effetto esercitato sul proprio target cellulare e meccanismo d'azione.

ORMONE	EFFETTO SUL TURN-OVER OSSEO	CELLULE REGOLATE	MECCANISMO DELL'EFFETTO
Paratormone (PTH)	Aumentato	Progenitori, osteoblasti	Alti livelli stimolano gli osteoblasti che causano aumentata attività osteoclastica, elevato rimodellamento ed accelerata perdita ossea
Ormone tiroideo (T3)	Aumentato	Osteoblasti	Alte concentrazioni aumentano il riassorbimento con differenti effetti sull'osso corticale e spugnoso; maggior coinvolgimento dell'osso corticale
Estrogeno (E2)	Ridotto	Osteoblasti	Nel deficit, gli osteoblasti sono stimolati causando aumentata attività osteoclastica, elevato rimodellamento ed accelerata perdita ossea
Testosterone	Ridotto	Osteoblasti	Nel deficit, gli osteoblasti sono stimolati causando aumentata attività osteoclastica, elevato rimodellamento ed accelerata perdita ossea
Vitamina D	Ridotto	Osteoblasti	Il deficit causa aumentata frequenza di attivazione ma inibisce anche la mineralizzazione della neo-formata matrice osteoide
Cortisolo	Aumentato	Progenitori, osteoblasti, osteoclasti	Aumentate concentrazioni determinano profondi effetti; si ha accelerata perdita ossea per l'aumento del riassorbimento osseo e riduzione della neoformazione ossea
Calcitonina	Ridotto	?	Inibisce il riassorbimento osseo
Insulina	Ridotto	Osteoblasti	Determina aumento della sintesi di IGF-1 nel fegato
Ormone della crescita (GH)	Aumentato	Osteoblasti	Azione mediata dall'IGF-1 che determina aumentata sintesi di collagene da parte degli osteoblasti ed ad una sua minore degradazione

Tra i numerosi fattori di crescita vi sono i Fibroblast Growth Factors (FGF) che incrementano sia la proliferazione degli osteoblasti sia la sintesi di collagene nell'osso. Le Insulin-like Growth Factors I e II (IGF I e II) aumentano il contenuto proteico dell'osteide promuovendo la proliferazione pre-osteoblastica, riducendo la degradazione del collagene ed incrementando la sintesi proteica. Il Transforming Growth Factor (TGF) stimola il differenziamento degli osteoblasti a partire dai precursori mesenchimali ed induce apoptosi negli osteoclasti, mentre i Colony Stimulating Factors (CSF) ed il TNF- α giocano un ruolo nella proliferazione degli osteoclasti. Sia gli osteoblasti che gli osteoclasti sono responsivi a varie prostaglandine e citochine con prevalente effetto riassorbitivo, quali PGE₂, IL-6, IL-1 e RANK-L.

Gli effetti del paratormone (PTH) sono mediati dalle IGF-I e dai CSF e sono dose e tempo dipendenti. Questi effetti, come pure quelli determinati dalla vitamina D, portano ad una più lenta perdita ossea rispetto al cortisolo, il quale va ad agire riducendo la proliferazione dei pre-osteoblasti ed aumentando la sensibilità degli osteoclasti agli effetti riassorbitivi del PTH.

Gli estrogeni aumentano la formazione di osso trabecolare ed il loro deficit causa una rapida perdita di tessuto osseo per l'induzione e l'accelerazione del riassorbimento, la medesima cosa succede nell'uomo in casi di deficit di testosterone.

Il Growth Hormone (GH) esercita un'azione sull'osso mediata dall'IGF-I.

Gli ormoni tiroidei (OT) svolgono un ruolo fondamentale non solo durante lo sviluppo e la crescita scheletrica, intervenendo sia nell'ossificazione intramembranosa che in quella endocondrale, regolando la condrogenesi, la sintesi della matrice, l'angiogenesi e la mineralizzazione, ma anche nel turn-over osseo. Gli studi finora condotti suggeriscono che la T3 stimola l'attività osteoblastica direttamente e quella osteoclastica indirettamente, gli osteoblasti risultano infatti necessari per la risposta riassorbitiva degli osteoclasti indotta dagli OT (*Britto, 1994*).

BIBLIOGRAFIA

Monesi V. Istologia. V° edizione, Piccin-Nuova Libreria

Lanzetta A. Malattie ortopediche dell'apparato locomotore, 1996 Masson Italia

Britto JM, Fenton AJ, Holloway WK, Nicholson GC. Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclast bone resorption. *Endocrinology* 1994;134:169-176.

Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism; an overview. *Clinical Biochemistry* 1997;30:573-593.

OSTEOPOROSI

La più frequente alterazione metabolica a carico dell'osso è l'osteoporosi: essa si caratterizza per la perdita di massa ossea e riconosce diverse cause.

DEFINIZIONE ED EZIOPATOGENESI

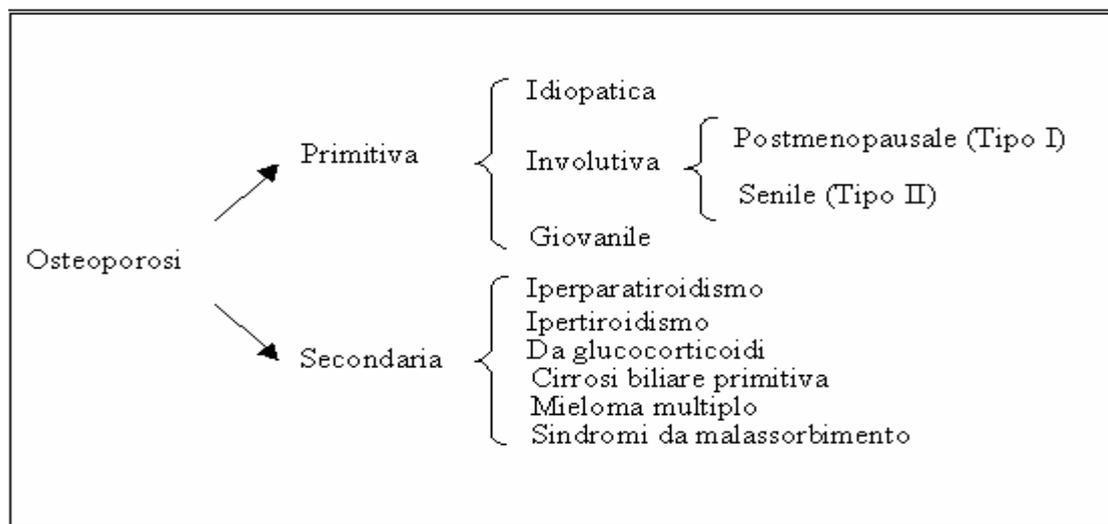
L'osteoporosi è una patologia estremamente diffusa, caratterizzata da una riduzione quantitativa della massa ossea, in presenza di un normale rapporto tra contenuto minerale e matrice inorganica, e da alterazioni qualitative microarchitetturali che comportano una maggiore fragilità ossea e conseguentemente un maggiore rischio di fratture.

Nell'osteoporosi si verifica una perdita di tessuto osseo in seguito sia alle normali variazioni del rimodellamento connesse all'età, sia per l'intervento di fattori intrinseci ed estrinseci che amplificano questo processo. Il rimodellamento osseo con l'avanzare dell'età non si accompagna più ad un perfetto equilibrio tra fase riassorbitiva e di neo-formazione a causa dell'aumento dell'attività osteoclastica e/o riduzione dell'attività osteoblastica. La conseguente perdita ossea annua dello 0,3% (*Lane, 2000*), che si verifica già a partire dal raggiungimento del picco di massa ossea, risulta notevolmente amplificata da un'aumentata attivazione delle BMU e quindi del turnover (*Christenson, 1997*).

Il picco di massa ossea, raggiunto normalmente entro i venticinque anni, è influenzato da numerosi fattori, alcuni modificabili ed altri no, la maggior parte dei quali interviene anche nel mantenimento della massa ossea nell'età adulta. Essi sono rappresentati dalla razza, dalla familiarità, dall'alimentazione (assunzione di calcio, proteine e fosfato), da fattori endocrini, dall'attività fisica, dal fumo, dal peso corporeo e da fattori genetici. Proprio su questi ultimi sono

diretti gli studi su polimorfismi di geni che codificano per ormoni, citochine e recettori implicati nel metabolismo osseo e nel sistema calcio-fosforo (Rizzoli, 2001).

Si riconoscono diversi tipi di osteoporosi, come di seguito indicato.



Nell'osteoporosi di tipo II, o senile, la perdita di tessuto osseo è legata al fisiologico disaccoppiamento nel processo di rimodellamento per la riduzione dell'attività osteoblastica. Un concomitante ridotto assorbimento di calcio comporterà un'aumentata secrezione di PTH per mantenere le concentrazioni sieriche di calcio nei range fisiologici, con inevitabile innesco del processo di riassorbimento osseo.

Il tipo più frequente di osteoporosi è quello di tipo I o postmenopausale. Essa è determinata dall'esaurirsi della funzione ormonale ovarica e quindi dall'aumento dell'attività osteoclastica e del turn-over osseo mediato dal deficit di estrogeni. Ciò si associa ad una precipitosa caduta della densità minerale ossea (-15%) nei primi 5 anni di menopausa e solo attorno ai 60 anni l'andamento della perdita ossea è sovrapponibile a quello negli uomini.

Il terzo gruppo di cause è rappresentato da tutte quelle condizioni che interferendo direttamente o indirettamente con il metabolismo osseo ne determinano uno squilibrio. Si tratta di situazioni che aumentano il riassorbimento osseo e/o interferiscono con il metabolismo calcico quali l'iperparatiroidismo, l'ipertiroidismo, l'eccesso endogeno ed esogeno di glucocorticoidi, il fumo, l'immobilizzazione, le sindromi da malassorbimento, il mieloma multiplo, farmaci quali i diuretici, l'isoniazide ed altre patologie neoplastiche ed ematologiche.

MANIFESTAZIONI CLINICHE E QUADRO ANATOMO-PATOLOGICO

La malattia osteoporotica è una patologia sottodiagnosticata per la frequente assenza di una sintomatologia clinica specifica, rappresentata in caso di frattura dal dolore. La frattura però è l'eclatante segno di una malattia in fase avanzata.

Sebbene alcune fratture siano il risultato di traumi importanti, nell'osso osteoporotico la soglia di frattura è ridotta. L'epidemiologia delle fratture segue in modo inverso il trend della densità minerale ossea, ma non è strettamente correlata poiché, come si è detto intervengono altri fattori, quali la microarchitettura, patologie croniche e farmaci che aumentano la propensione a cadere.

I siti maggiormente coinvolti dall'interruzione della struttura ossea sono i corpi vertebrali, il collo femorale ed il radio distale (frattura di Colles). Le fratture femorali rivestono notevole importanza poiché richiedono l'ospedalizzazione e perché comportano un'aumentata incidenza di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare. Epidemiologicamente più rilevanti sono le fratture o collassi vertebrali in accordo con il maggior coinvolgimento dell'osso spugnoso nella

malattia osteoporotica, riconducibile alla maggiore superficie libera trabecolare sulla quale si possono attivare le BMU.

Tra i determinanti della resistenza ossea, attualmente si attribuisce notevole rilevanza non solo al contenuto osseo ma anche alla microarchitettura, vale a dire alla forma, allo spessore e alla distribuzione delle trabecole ossee. Oltre a fornire maggiori indicazioni sul rischio di fratture, la microstruttura ossea permette di comprendere la patogenesi delle diverse cause di fragilità scheletrica. Mentre nell'osteoporosi primaria si osserva un aumento della porosità nell'osso compatto e riduzione del numero di trabecole, discontinuità degli elementi trabecolari e microfratture nell'osso spugnoso, nell'osteoporosi associata ad eccesso di glucocorticoidi si osserva un assottigliamento delle trabecole. Poiché la microarchitettura è un fattore indipendente della fragilità ossea, l'efficacia dei farmaci utilizzati nell'osteoporosi, il cui end-point primario è la riduzione del rischio di fratture, è valutata anche in base alla capacità di preservare la struttura trabecolare (*Dalle Carbonare, 2004*).

DIAGNOSI E FOLLOW-UP

Convenzionalmente la diagnosi di osteoporosi viene posta quando, nel soggetto preso in esame, la densità minerale ossea indicata come BMD (Bone Mineral Density) è inferiore di 2,5 deviazioni standard rispetto al valore medio di BMD del giovane adulto sano, cioè del picco di massa ossea indicato come T-score. Quando questo valore è compreso tra -1 e -2,5 deviazioni standard si effettua la diagnosi di osteopenia, situazione ad elevato rischio di osteoporosi. Si parla di osteoporosi conclamata se al dato strumentale si associa la presenza di una frattura patologica (*WHO, 1994*).

La densità minerale ossea viene esaminata attraverso indagini strumentali che rappresentano inoltre il mezzo più utilizzato nella valutazione dell'efficacia della terapia. Non altrettanto utili nella diagnosi sono i marker biochimici del metabolismo osseo, ad oggi scarsamente valutati pur essendo loro riconosciuto un ruolo nel monitoraggio della terapia farmacologica contro l'osteoporosi.

Indagini strumentali

La massa ossea è determinata attraverso vari metodi. La tecnica più utilizzata, e sulla quale si basano i criteri diagnostici per l'osteoporosi indicati precedentemente, è la densitometria o mineralometria ossea ad assorbimento fotonico meglio conosciuta come MOC e che comprende la Single Energy X-ray Absorptiometry (SEXA) e la Double Energy X-ray Absorptiometry (DEXA). Entrambe espongono il paziente ad una dose di radiazioni trascurabile. La DEXA rappresenta attualmente la tecnica radiologica di riferimento e, malgrado possa essere utilizzata a livello di qualsiasi distretto corporeo, i siti scheletrici valutati nella pratica clinica sono il rachide lombare ed il femore, in quanto sedi più rilevanti di frattura nel soggetto osteoporotico. Essa mostra un'accuratezza del 90-95% ed una precisione compresa tra il 97 ed il 99%. La metodica utilizza due fasci di raggi X con i quali vengono stimati il contenuto minerale (BMC: Bone Mineral Content) e l'area dal cui rapporto si ottiene la densità minerale ossea (BMD) espressa in g/cm^2 . Una sottostima del BMD si può avere in caso di artrosi a livello del rachide lombare, poiché questa condizione comporta la presenza di osteofiti, mentre negli individui più bassi si avrà una sovrastima del BMD, in quanto questa è una tecnica bidimensionale e non in grado di valutare la profondità o la lunghezza antero-posteriore del segmento osseo esaminato. La presenza di strumenti DEXA prodotti da diverse industrie in cui il valore assoluto di BMD può variare, ha portato ad esprimere il BMD in rapporto alla distanza in deviazioni standard rispetto al valore medio di picco di massa ossea (T-score) e rispetto ad una popolazione di riferimento della stessa età e sesso (Z-score) (FIG.14). Mentre per la diagnosi di osteoporosi si utilizza il T-score, lo Z-score risulta utile nella diagnosi differenziale tra osteoporosi primitiva e secondaria essendoci in quest'ultima condizione una più marcata riduzione dello Z-score.

Altra possibile metodica per la valutazione della densità ossea è la TC densitometrica a livello lombare (QTC) o periferico (qTC) in corrispondenza del radio distale e della tibia. È una metodica costosa, con alta esposizione alle radiazioni, ma che presenta il vantaggio di fornire una vera densità ossea (g/cm^3) e di distinguere, e conseguentemente misurare separatamente, l'osso trabecolare e compatto.

La radiografia laterale del rachide è utile invece per mettere in evidenza fratture vertebrali.

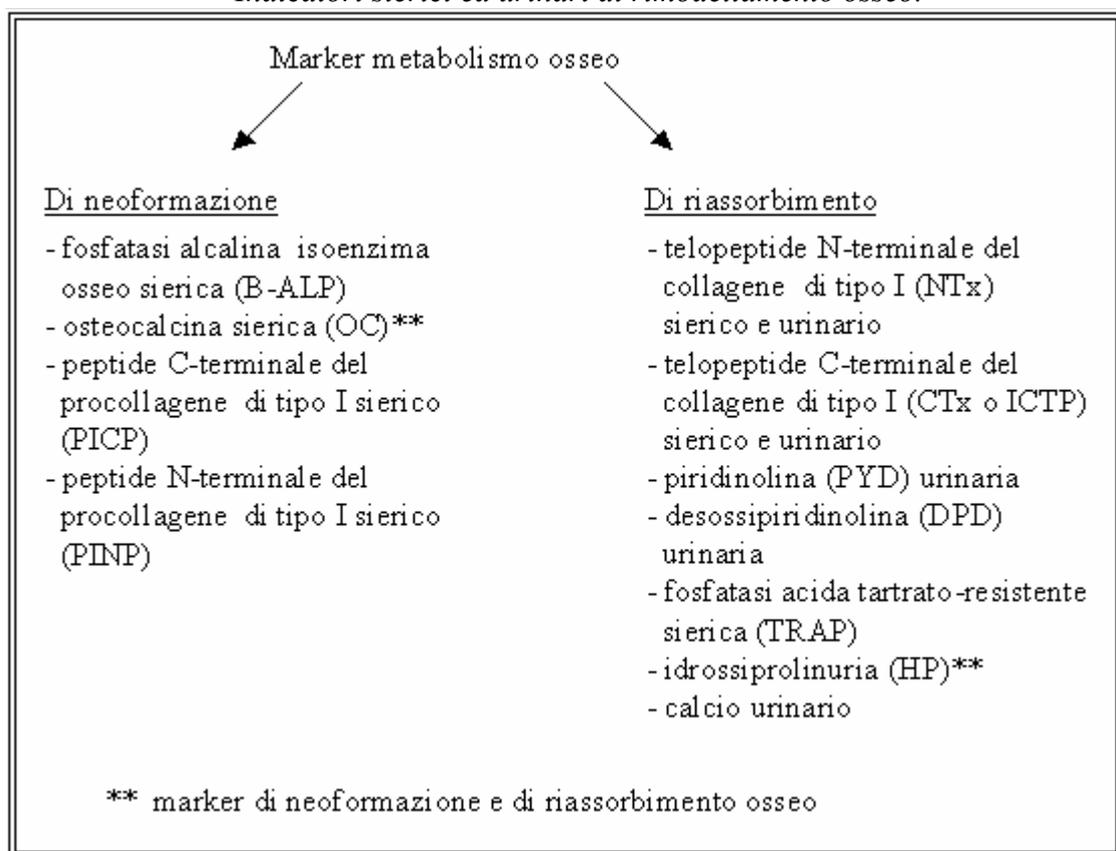
Un'indagine invasiva, a cui si deve ricorrere in taluni casi per effettuare la diagnosi differenziale con l'osteomalacia, è l'agobiopsia generalmente transiliaca. Essa consente la visualizzazione diretta del tessuto osseo, permettendo di ottenere indicazioni sul volume trabecolare, sullo spessore corticale, sul volume del tessuto osteoide, sull'estensione delle superfici ricoperte da osteoblasti e su quelle di riassorbimento. Facendo precedere la biopsia da una doppia marcatura con tetraciclina è possibile valutare anche la velocità di apposizione minerale (*Lane, 2000*).

Indagini di laboratorio

Le indagini di laboratorio sono impiegate in relazione alla diagnosi differenziale tra osteoporosi ed altre malattie metaboliche dell'osso, quali l'osteomalacia ed il rachitismo, e per escludere una causa secondaria di osteoporosi. Inoltre vi sono marker biochimici che valutano l'attività cellulare osteoblastica ed osteoclastica.

Oggi il metabolismo osseo può essere indagato tramite il dosaggio nel sangue o nelle urine di sostanze prodotte o liberate in circolo da osteoblasti ed osteoclasti in rapporto alla loro attività (*Baniahmad, 1995*) che rappresentano marker specifici di neoformazione o di riassorbimento del tessuto osseo.

Indicatori sierici ed urinari di rimodellamento osseo.



La fosfatasi alcalina (ALP) è una proteina, prodotta in modo rilevante dagli osteoblasti durante la fase di formazione del ciclo di rimodellamento osseo, che sembra essere coinvolta anche nel controllo della deposizione della matrice inorganica. In circolo sono presenti quattro isoenzimi

dell'ALP di origine ossea, epatica, placentare ed intestinale risultanti da modificazioni post-trascrizionali. Come marker di neoformazione ossea viene dosato nel siero l'isoenzima osseo (B-ALP). La specificità nel dosaggio di questo enzima è parzialmente inficiata dal fatto che la frazione ossea ed epatica, che rappresenta la quota maggiore di ALP nell'adulto, sono codificate dallo stesso gene e, pertanto, la diversità negli epitopi su cui si basano le metodiche immunoenzimatiche di misurazione è unicamente di origine post-trascrizionale.

Il collagene di tipo I è sintetizzato dagli osteoblasti come procollagene I, precursore le cui estremità amminiche e carbosiliche sono enzimaticamente clivate durante il processamento extracellulare, mediante il quale le fibrille di collagene sono incorporate nella matrice ossea. Questo clivaggio dà origine a due peptidi denominati PICP e PINP.

Considerando che il collagene di tipo I è soprattutto presente a livello osseo e che è la proteina maggiormente sintetizzata durante la fase di formazione del turn-over osseo, la misurazione sierica dei PICP e PINP, che deve tenere conto anche della clearance, rappresenta un valido marker di neoformazione. Tra i due peptidi, il PINP sembra essere più dinamico nelle variazioni della formazione ossea.

L'osteocalcina (OC), piccola proteina (5,8 kD) prodotta dagli osteoblasti durante la fase di mineralizzazione, risulta incorporata nella matrice organica di cui rappresenta la più abbondante proteina dopo il collagene. La sintesi dell'OC è vitamina K-dipendente, subendo modifiche post-trascrizionali a livello dei residui γ -carbossiglutamici (Gla), motivo per cui è conosciuta anche come proteina GLA. Considerata la sua immissione in circolo sia nella fase neoformativa che di riassorbimento, ci sono incertezze se debba essere considerata un indicatore dell'attività osteoblastica o del turn-over osseo.

Per molti anni la valutazione del riassorbimento osseo è avvenuta tramite il dosaggio dell'idrossiprolina (HP) urinaria ma, analogamente alla calciuria è poco specifica. La scarsa specificità dell'HP urinaria è legata al fatto che anche il fattore del complemento C1q contiene una regione strutturale ricca di HP con conseguenti elevate concentrazioni nelle reazioni infiammatorie, inoltre anche il PINP contiene una regione che è degradata a HP. Non meno rilevanti sono le interferenze dietetiche (assunzione di cibi proteici) nel dosaggio di questo marker di riassorbimento osseo.

Quando nel processo di riassorbimento il collagene di tipo I è degradato dagli osteoclasti, i telopeptidi N-terminali (NTx) sono riversati nel circolo sanguigno da dove rapidamente passano dal filtro glomerulare alle urine. Essi sono specifici del tessuto osseo poiché, pur essendoci altri tessuti che contengono collagene di tipo I, in essi non vi sono osteoclasti che lo metabolizzano, per cui i frammenti rilasciati variano nei diversi tessuti.

Il dosaggio dell'NTx viene eseguito su un campione di urine del primo mattino o sulla raccolta delle 24 ore. I dati vengono espressi come equivalenti di collagene osseo (BME), corretti per l'escrezione della creatinina per compensare le differenze nella diluizione urinaria.

Il telopeptide C-terminale del collagene di tipo I (CTx o ICTP) è anch'esso rilasciato nella circolazione come risultato dell'attività degli osteoclasti ed è altamente specifico per l'osso. In particolare l'ICTP sierico sembra essere un marker del turnover osseo, mentre quello urinario un indicatore del riassorbimento.

Per la stabilizzazione delle fibre di collagene risultano fondamentali i legami crociati di piridinolina (PYD) e desossipiridinolina (DPD). Quest'ultima è più specifica per il tessuto osseo poiché la PYD è presente anche nella cartilagine articolare ed in altri tessuti contenenti collagene di tipo I e II, ma PYD e DPD misurate nelle urine derivano per lo più dall'osso perché la massa ed il turnover di questo tessuto è più elevato. Essi sono liberati dalla matrice ossea dagli osteoclasti e per il 60% sono legati alle proteine mentre il restante 40% si riscontra in forma libera.

Dell'enzima lisosomiale fosfatasi acida (AP), nel sangue si rinvencono cinque isoenzimi provenienti dall'osso, dalla prostata, dalle piastrine, dai globuli rossi e dalla milza. L'isoenzima osseo è escreto dagli osteoclasti nel microambiente compreso tra la propria membrana cellulare e la matrice ossea sede di riassorbimento.

Poiché nel rimodellamento osseo l'attivazione degli osteoclasti e degli osteoblasti sono strettamente interdipendenti, il valore di questi indici è quello di permettere una stima del turn-over osseo (*Lane,2000*).

Questi indici non rappresentano dei surrogati o dei sostituti del BMD, ma riflettono differenti aspetti della qualità dell'osso non valutabili con l'indagine densitometrica e importanti nel determinare il numero, lo spessore e la distribuzione delle trabecole come indice di rischio di fratture. Essi predicono la percentuale di perdita ossea nelle donne in postmenopausa, inoltre possono risultare utili nella decisione di intraprendere o meno una terapia in donne anziane con valori di BMD ai limiti dell'intervallo di riferimento poiché i dati che valutano il riassorbimento (CTx e DPD) permettono una valutazione del rischio di fratture femorali, vertebrali ed in altri siti indipendentemente dal BMD (*Garnero,1996*). Sembra comunque appropriato valutare il rischio fratturativo sulla base non solo di questo dato ma in combinazione con gli altri fattori di rischio.

Il loro principale impiego resta però nella risposta e nel monitoraggio della terapia ma senza la possibilità di una valutazione separata per l'osso trabecolare e compatto. Iniziando un trattamento anti-riassorbitivo, il turnover osseo si riduce notevolmente, con la fase di riassorbimento che mostra un rallentamento più precoce ed un plateau entro i 3-6 mesi mentre la fase di formazione ossea (PINP) raggiunge un equilibrio a 6-12 mesi. La fase di riassorbimento valutata prima e dopo 3-6 mesi dal trattamento ci permette di distinguere precocemente, nei pazienti con alto turnover pre-trattamento, tra non-responder e responder. Ciò appare particolarmente utile se si considera che il BMD non si modifica prima dei 12-24 mesi di terapia e che, nella tecnica DEXA, piccole variazioni nella densità ossea (2-4%) sono contrastate da relativamente alti errori di precisione (1-3%).

I marker ossei potrebbero inoltre fornire indicazioni circa quali pazienti potrebbero maggiormente beneficiare di una terapia anti-riassorbitiva poiché vi sono studi che sembrano indicare una maggiore efficacia di questa categoria di farmaci nei soggetti con elevato turn-over osseo.

L'impiego di questi marcatori è però limitato nella pratica clinica da 3 gruppi di cause. Una è rappresentata dalla variabilità biologica (differenze inter-individuali, ritmo circadiano, età, gravidanza, farmaci, patologie concomitanti, dieta) e dalla variabilità analitica dei metodi impiegati. Inoltre le variazioni non sono specifiche per l'osteoporosi ma riflettono alterazioni nel metabolismo osseo indipendentemente dalla causa sottostante, sia essa una neoplasia o una patologia metabolica e, non da ultimo, va considerato che non sono in assoluto marcatori tessuto-specifici.

TERAPIA

I farmaci utilizzati nella terapia dell'osteoporosi possono essere classificati in due classi: farmaci anti-riassorbitivi e farmaci anabolizzanti. La terapia farmacologica dell'osteoporosi, comunque, non può prescindere dall'appropriato apporto di calcio e vitamina D, sia esso di origine alimentare o medicamentoso (*Lane,2000*).

La terapia anti-riassorbitiva permette la riduzione del turnover osseo, come dimostrato dai parametri biochimici di riassorbimento osseo, ed un miglioramento del bilancio osseo in quanto si ha non più uno squilibrio a favore della fase riassorbitiva ma di quella formativa.

Tra i farmaci anti-riassorbitivi vi sono gli estrogeni, la cui carenza è di per sé causa della osteoporosi post-menopausale, che hanno dimostrato di ridurre il rischio di fratture nelle donne post-menopausa ma tale effetto benefico sull'osso termina all'interruzione della terapia, a differenza dei SERM e dei bifosfonati in cui il beneficio si protrae per 4-5 anni dalla sospensione della terapia. Se è vero che gli estrogeni esplicano effetti positivi anche al di fuori del tessuto osseo, vale a dire sull'apparato cardio-circolatorio e sul SNC (miglioramento funzioni cognitive e riduzione dell'incidenza e gravità dell'Alzheimer), altrettanto vero è che l'assunzione si associa ad aumentato rischio di carcinoma uterino e mammario e di episodi di trombosi venosa profonda (*Caully,1995*). In considerazione di ciò sono stati sviluppati i Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM) che sono attualmente i farmaci di prima scelta nella terapia dell'osteoporosi insieme ai bifosfonati. Essi

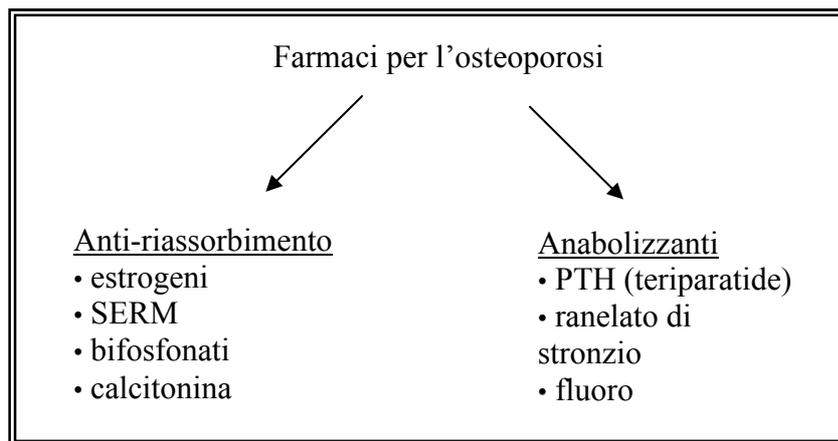
agiscono da agonisti degli estrogeni sull'apparato cardio-vascolare e sull'osso, dove riducono le fratture vertebrali del 50% e da antagonisti a livello uterino e mammario associandosi pertanto solo ad un aumentato rischio di tromboflebiti agli arti inferiori e ad un peggioramento della sintomatologia post-menopausale. Tra i SERM il raloxifene è il farmaco più utilizzato nella terapia dell'osteoporosi post-menopausale (Cosman,1999;Ettinger,1999).

Il maggiore effetto anti-riassorbitivo è però esercitato dai bifosfonati, quali l'alendronato ed il risedronato. Essi riducono il rischio di frattura a livello vertebrale e anche femorale diversificandosi in questo modo dei SERM che non sono abbastanza potenti da agire anche sull'osso compatto. Mentre è chiaro che i bifosfonati sono in grado di incrementare il BMD, non è certo se essi influenzano anche la qualità dell'osso (Hosking,1998). Essi sono i farmaci di scelta anche in alcune forme di osteoporosi secondaria, in cui non è possibile eliminare la causa dell'alterato metabolismo osseo, quale quella indotta da glucocorticoidi (Saag,1998).

Per quanto riguarda la calcitonina è un farmaco per il quale è dimostrata l'efficacia nell'incrementare il BMD e nel ridurre le fratture ma il cui uso è limitato all'effetto antalgico in corso di fratture in quanto, oltre ad essere costoso, si verifica una desensibilizzazione dei recettori per la calcitonina durante l'assunzione del preparato (Mehta,2003; Overgaard,1992).

Dati più limitati si hanno invece sui composti ad attività osteoanabolizzante e riguardano in gran parte i sali di fluoruro, l'ormone paratiroideo ed i sali di stronzio (Rubin,2002).

Farmaci per la terapia dell'osteoporosi.



BIBLIOGRAFIA

Baniahmad A, Leng X, Burris TP, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. The tau 4 activation domain of the thyroid hormone receptor is required for release of a putative corepressor(s) necessary for transcriptional silencing. *Mol Cell Biol* 1995;15:76-86.

Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1995 122:9-16.

Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism; an overview. *Clinical Biochemistry* 1997;30:573-593.

Cosman F, Lidsay R. Selective Estrogen Receptor Modulators: clinical spectrum. *Endocrine Review* 1999;20:418-434

Dalle Carbonare L, Giannini S. Bone microarchitecture as an important determinant of bone strength. *J Endocrinol Invest* 2004;27:99-105.

Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999;282:637-45.

Garnero P, Hausherr E, Hapuy MC et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 1996;11:337-349.

Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, McClung M, Balske A, Thompson D, Daley M, Yates AJ. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:485-92.

Lane JM, Russell L, Khan SD. Osteoporosis. *Clinical Orthopaedics and related research* 2000;372:139-150.

Mehta NM, Malootian A, Gilligan JP. Calcitonin for osteoporosis and bone pain. *Curr Pharm Des* 2003;9(32):2659-76.

Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ* 1992;305:556-61.

Rizzoli R, Bonjour JP, Ferrari SL. Osteoporosis, genetics and hormones. *Journal of Molecular Endocrinology* 2001;26,79-94.

Rubin MR, Cosman F, Lindsay R, Bilezikian JP. The anabolic effects of parathyroid hormone. *Osteoporos Int* 2002;13:267-277

Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, Thamsborg G, Liberman UA, Delmas PD, Malice MP, Czachur M, Daifotis AG. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:292-9

WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO technical Report Series 843. Geneva: World Health Organization, 1994