

Osteoporosi primaria

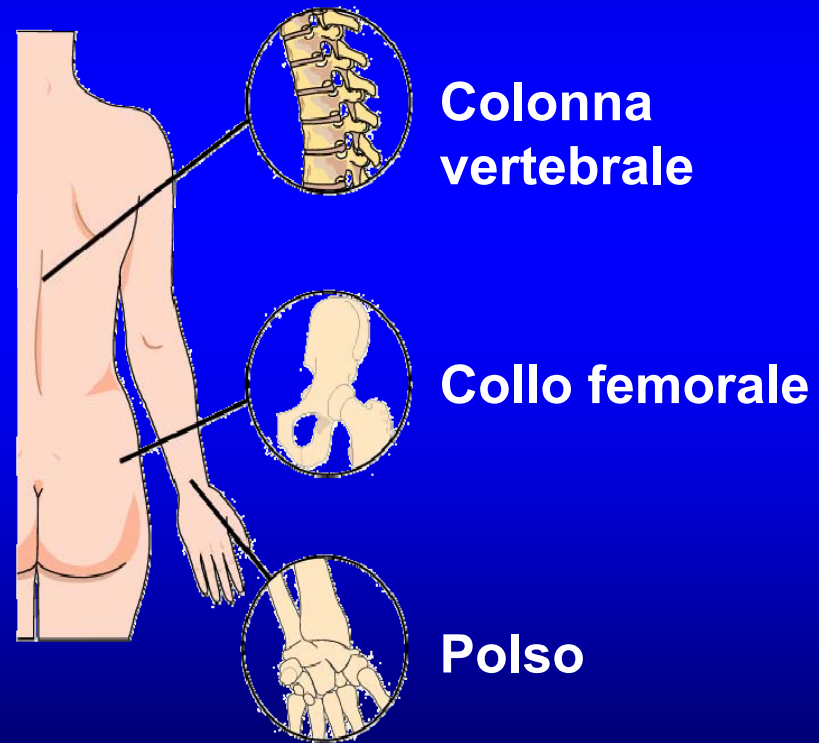
www.fisiokinesiterapia.biz

Osteoporosi

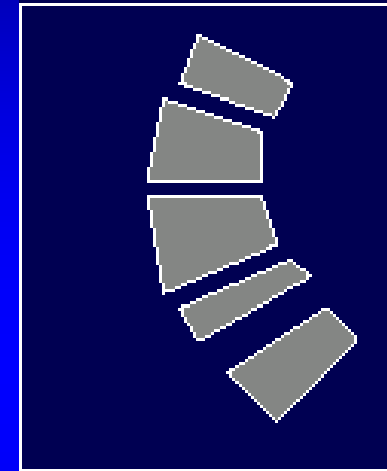
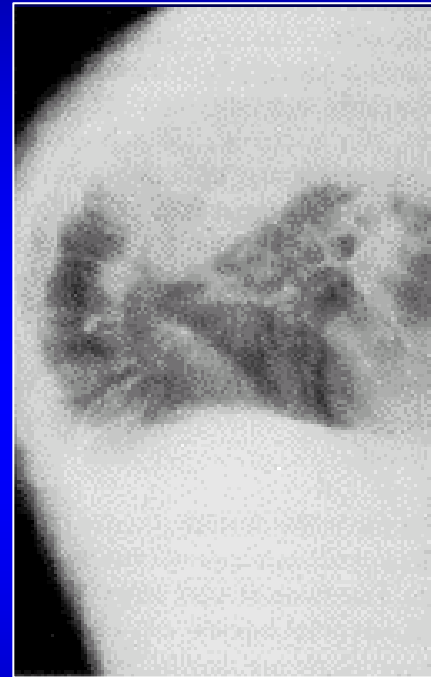
Definizione

‘...malattia scheletrica generalizzata, caratterizzata dalla riduzione della massa ossea e dal danno microarchitetturale del tessuto osseo, cui consegue un aumento della fragilità dello scheletro ed una maggiore suscettibilità alle fratture’

Siti più comuni di frattura



Conseguenze dell'Osteoporosi

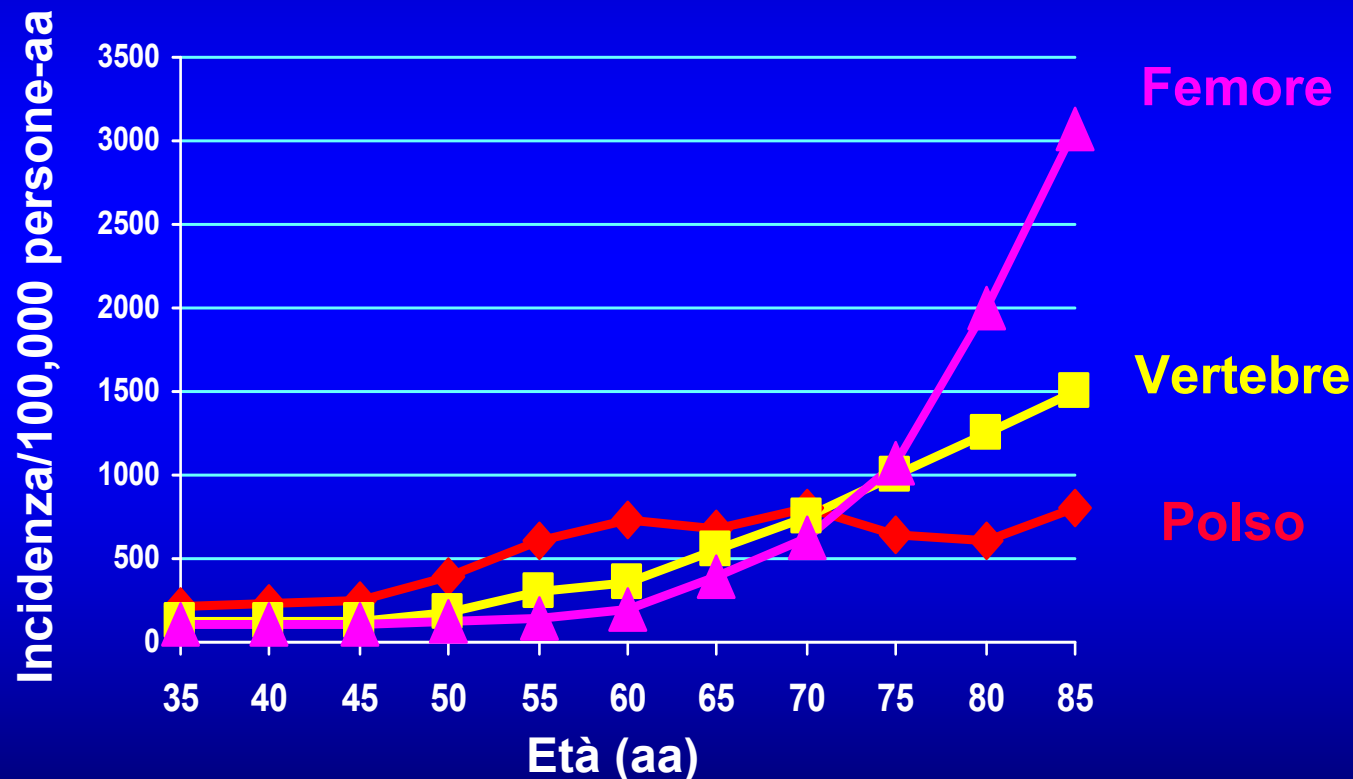


Cifosi dorsale dovuta
ad osteoporosi con fratture
vertebrali multiple

Fratture da Osteoporosi

Rischio correlato all'età e tipo di frattura

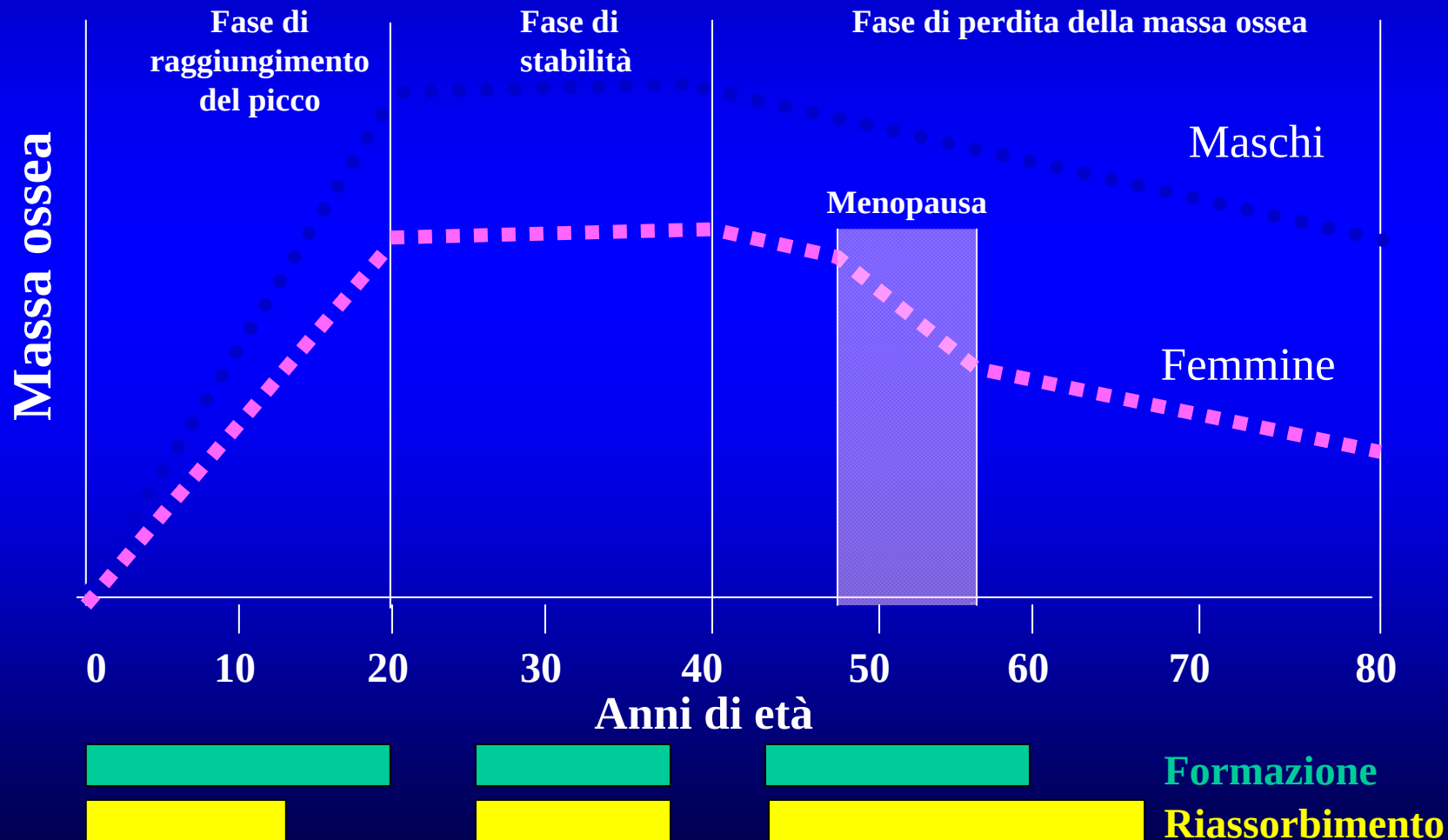
Oltre il 50% delle donne >50 anni avranno una frattura da osteoporosi¹



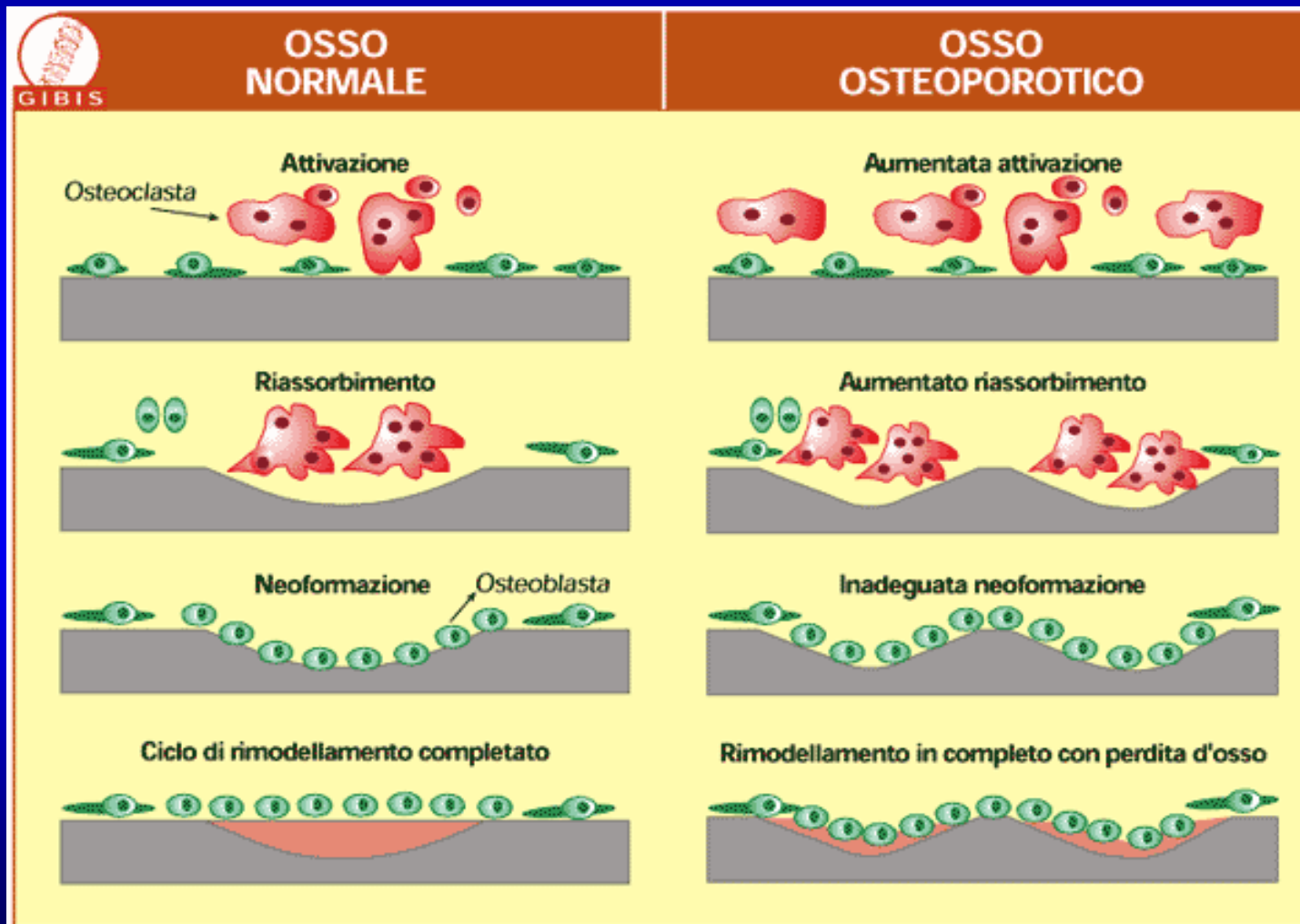
1. Chrischilles et al. Arch Intern Med 1991; 151: 2026-32; 2. Cooper et al.

Trends Endocrinol Metab 1992; 3: 224-229

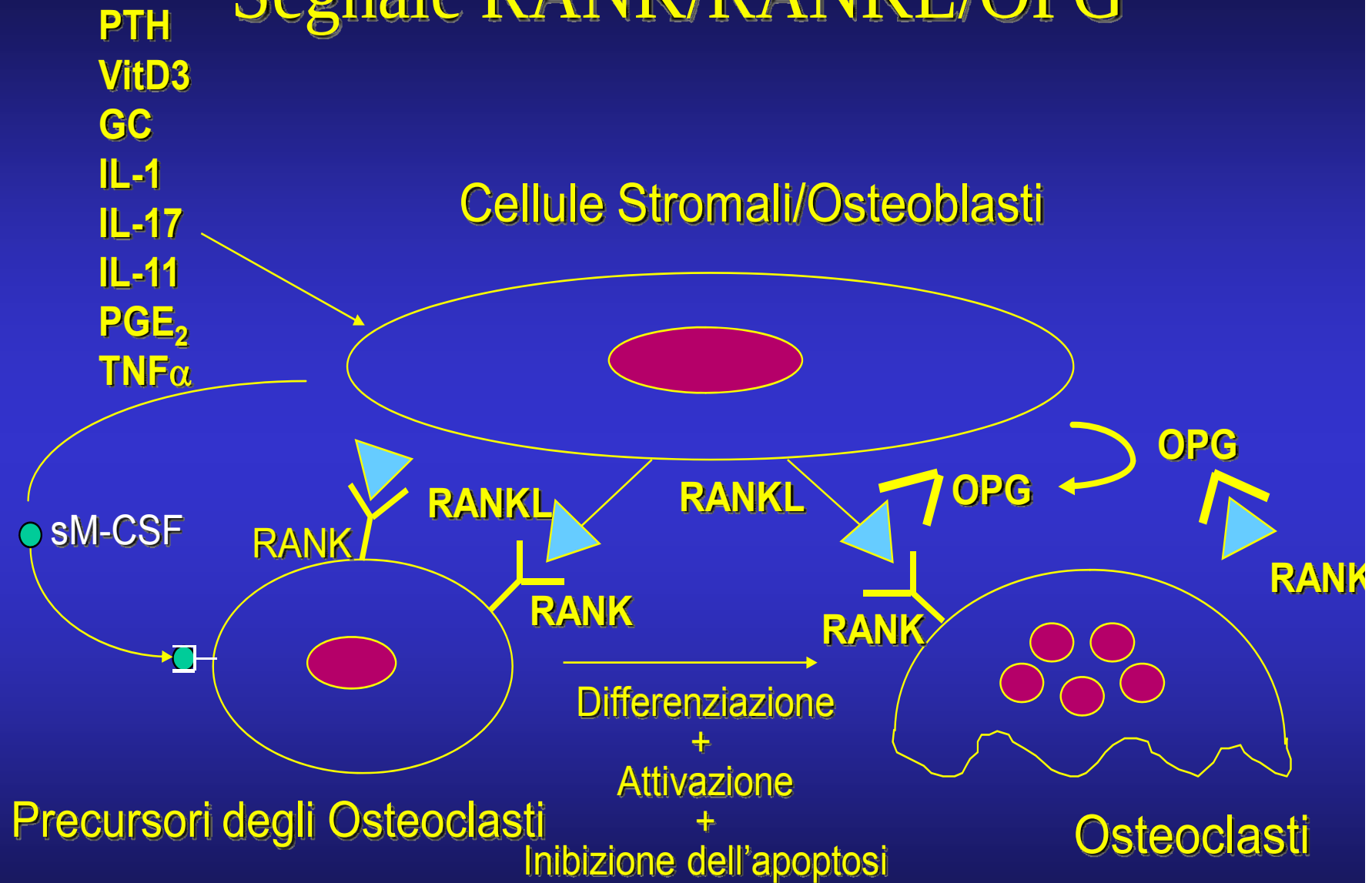
Modificazione della massa ossea nel corso della vita



Rimodellamento Osseo



Segnale RANK/RANKL/OPG



Segnale RANKL/RANK/OPG

RANKL è una citochina appartenente alla famiglia dei TNF-legandi, espressa sia in una forma di superficie legata alla membrana di cellule stromali/osteoblastiche sia in una forma solubile, che legandosi al suo recettore RANK, espresso su cellule della linea osteoclastica, stimola la differenziazione e attivazione degli osteoclasti e ne inibisce l'apoptosi.

Osteoprotegerina (OPG) è una glicoproteina solubile appartenente alla famiglia dei recettori per il TNF, espressa da cellule stromali/osteoblastiche, che funziona da recettore "trappola" con elevata affinità per il RANKL, a cui si lega, impedendo il legame RANKL/RANK.

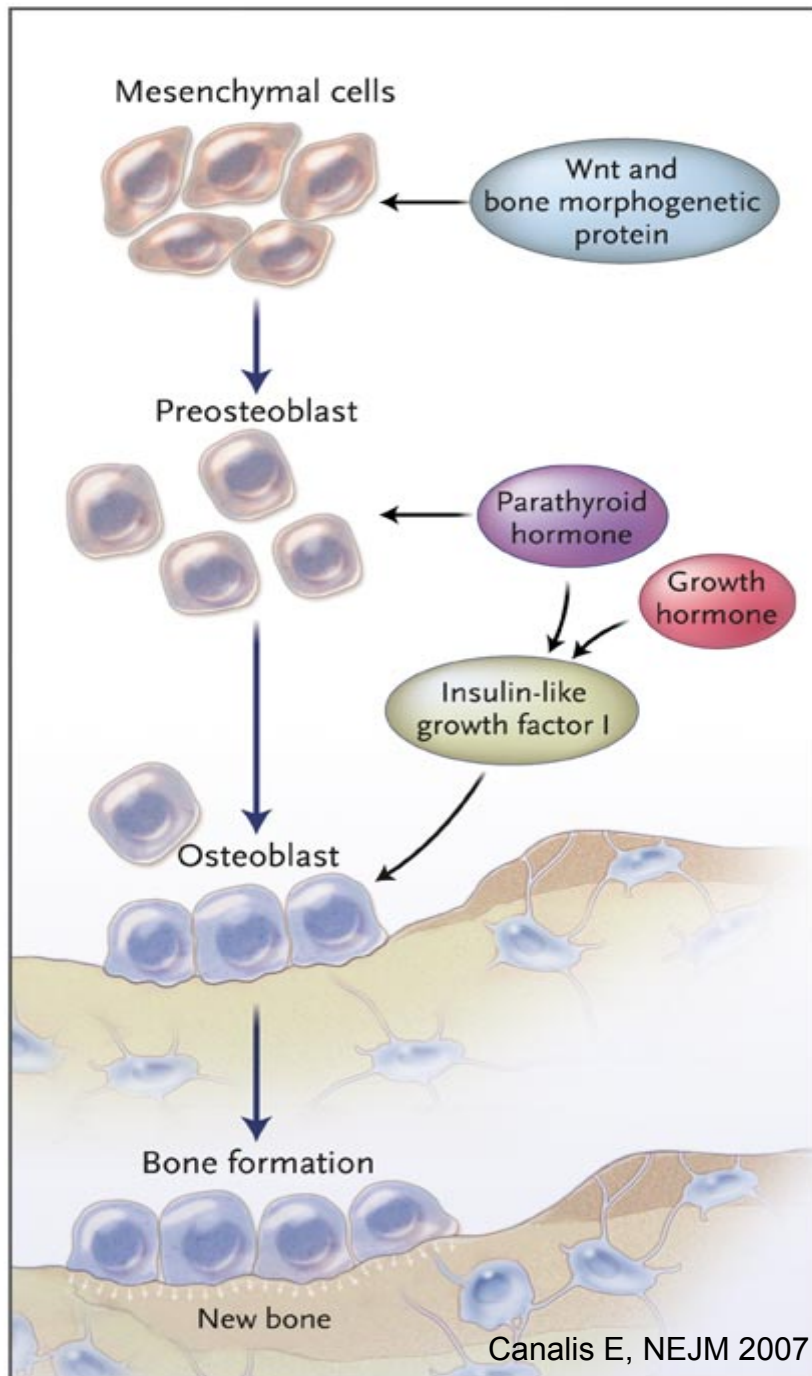
Segnali che Regolano la Formazione Ossea

BMP, proteine morfogenetiche ossee, che fanno parte della superfamiglia del TGF- β e stimolano la formazione ossea

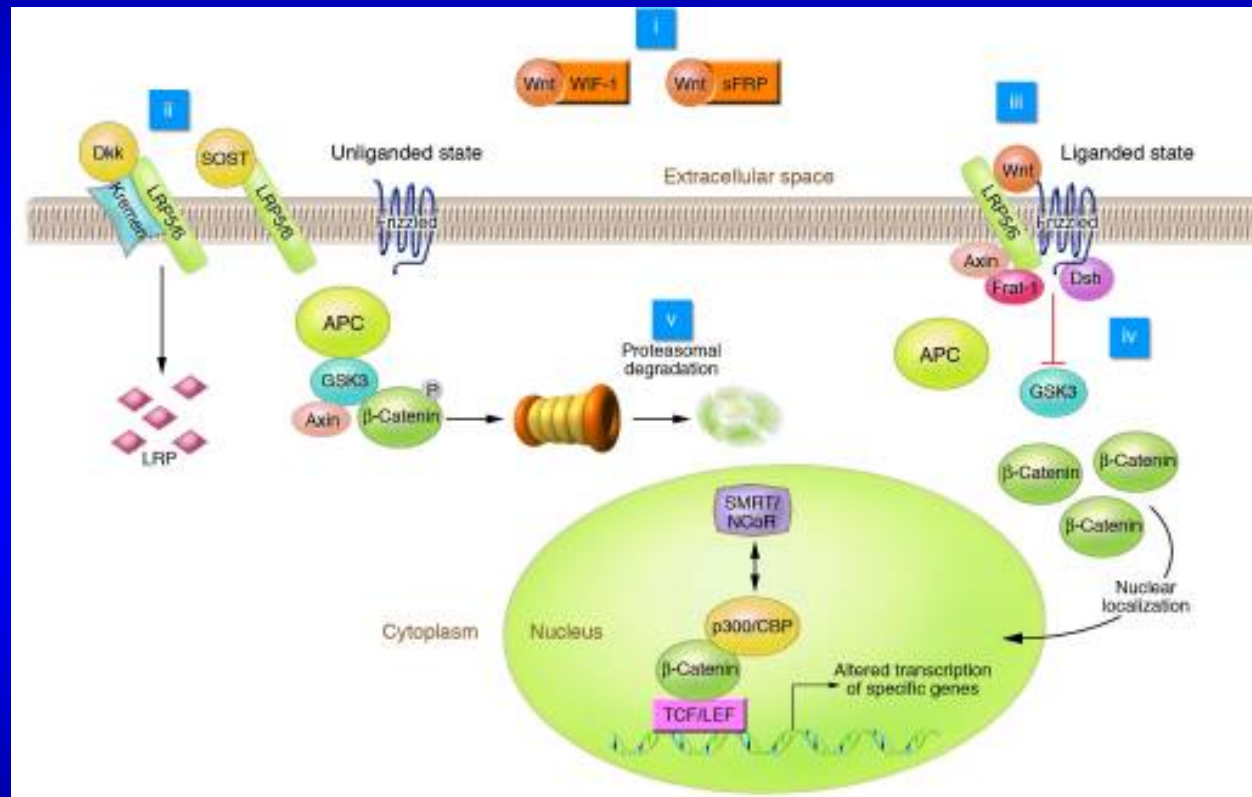
Wnts, proteine omologhe nei mammiferi di *wingless* (un gene presente nella drosophila) che stimolano la differenziazione di molti organi e tessuti, incluso l'osso

PTH

GH, IGF-I



Segnale Wnt/ β -catenina e regolazione della massa ossea



Elementi del segnale Wnt/ β -catenina. Il segnale Wnt può essere bloccato per l'interazione delle proteine Wnt con **fattori inibenti** tra i quali le **sFRP** o per l'interazione dei corecettori LRP5/6 con il complesso **Dkk/Kremen** o con la **sclerostina** (prodotto del gene SOST).

Krishnan V et al, J Clin Invest. 2006

Segnale Wnt/ β -catenina e regolazione della massa ossea

- Le proteine Wnt costituiscono una famiglia (n=19) di ligandi solubili che legandosi a una famiglia di recettori cellulari di superficie (n=10), chiamati frizzled receptors (Fz), iniziano la cascata del segnale intracellulare che, attraverso l'attivazione del fattore di trascrizione β -catenina, determina la differenziazione e crescita di molti organi e tessuti, tra i quali l'osso
- Al momento, sono stati descritti almeno tre distinti segnali Wnt; di questi il segnale Wnt/ β -catenina (segnale canonico) è il meglio conosciuto; anche gli altri due segnali non canonici, sebbene non completamente conosciuti, sembrano tuttavia favorire la formazione ossea
- Il sistema Wnt/ β -catenina incrementa la massa ossea attraverso vari meccanismi che includono il rinnovamento delle cellule staminali, la stimolazione della replicazione preosteoblastica, l'induzione dell'osteoblastogenesi e l'inibizione dell'apoptosi osteoblastica e osteocitica
- Il segnale Wnt può essere bloccato attraverso l'interazione con fattori inibenti tra i quali sFRP, Dkk1, Kremen1/2 e sclerostina

Deficit estrogenico

↓ Fattori di crescita TGF- β , IGF-1, etc

↑↑ Riassorbimento osseo
↓ Neoformazione ossea

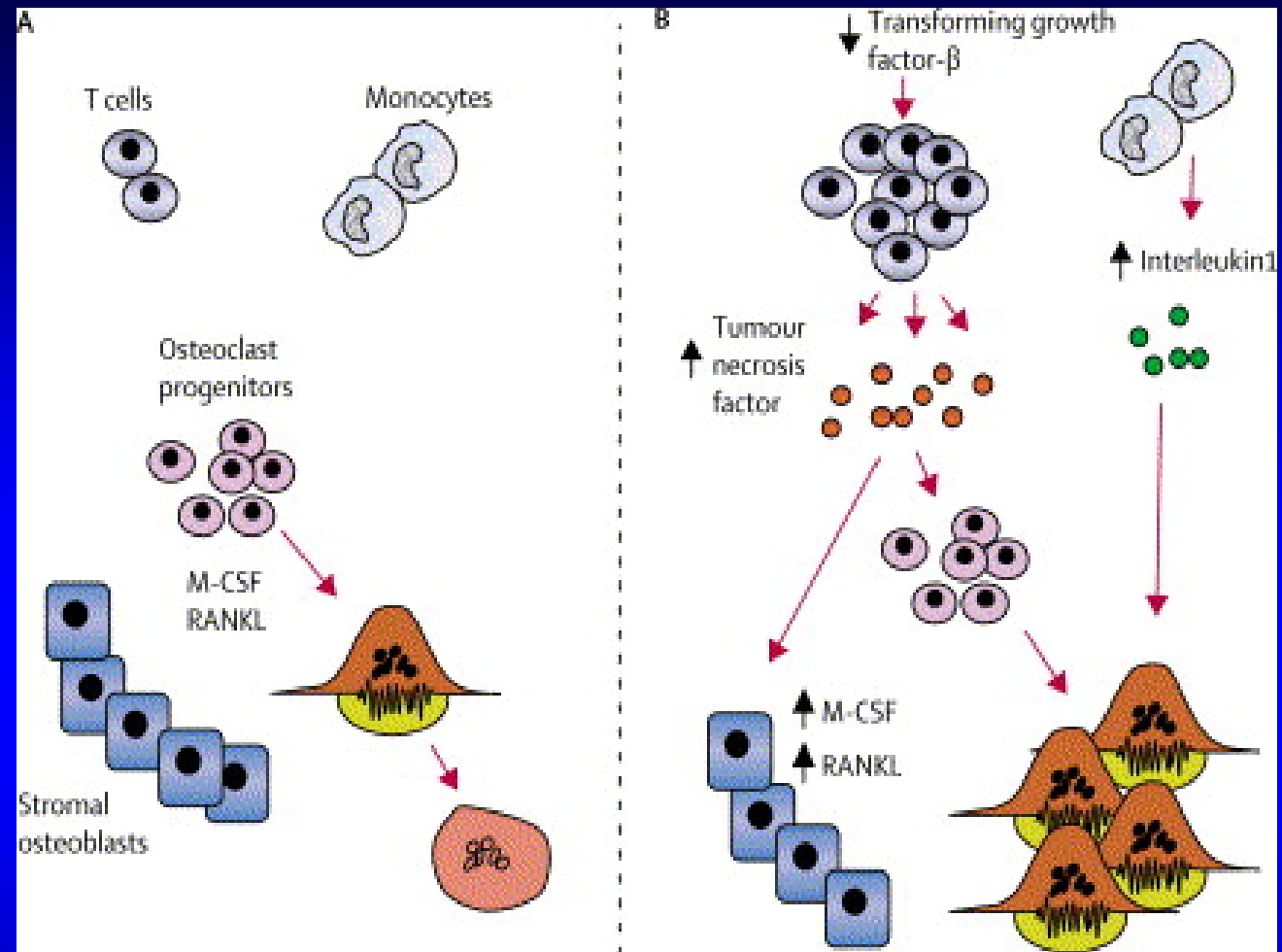
Sottrazione degli osteoclasti al controllo inibitorio degli estrogeni
↑↑ IL-6, ↑ IL-1?, ↑ TNF?
Maggiore sensibilità dell'osso al PTH

↑ Ca⁺⁺ plasmatico
↓ PTH
↓ Assorbimento intestinale di Ca⁺⁺
↓ 1,25 (OH)₂ D₃
↓ 1 α -idrossilasi renale

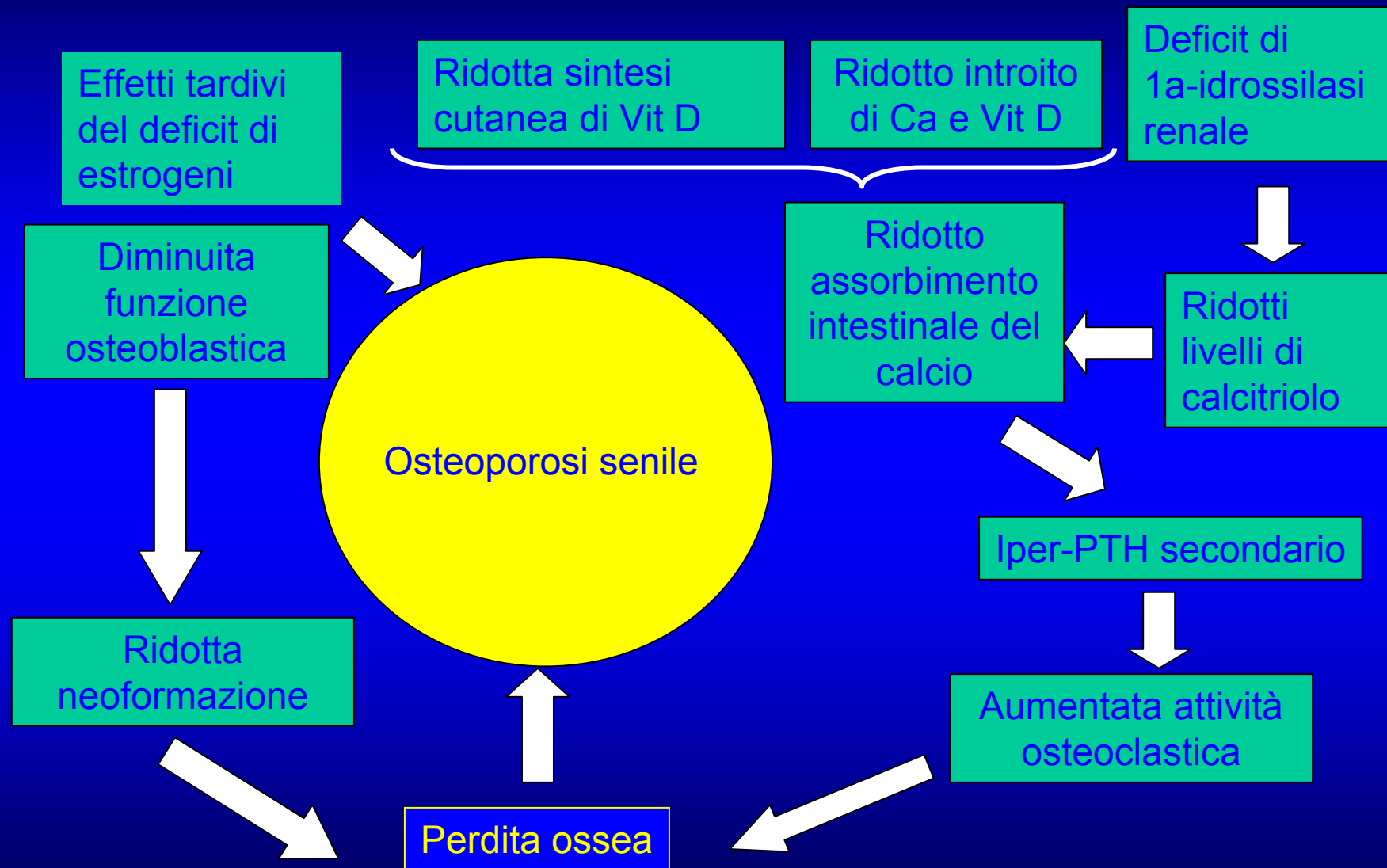
Bilancio calcico negativo

Osteoporosi

A: stato normo estrogenico. Gli osteoclasti sono formati dall'interazione tra precursori di cellule monocitiche, e cellule della linea osteoblastica, ma possono anche essere iniziati da cellule infiammatorie, soprattutto cellule T. Gli osteoclasti esprimono (RANK). RANKL favorisce ognuna di queste fasi, mentre l'osteoprotegerina (OPG), recettore trappola, blocca tale interazione.



B: stato di carenza estrogenica. L'importante effetto di risparmio osseo determinato dagli estrogeni avviene attraverso la modulazione della sopravvivenza delle cellule ossee e la riduzione della osteoclastogenesi citochino-mediata. In assenza di estrogeni, il pool delle cellule T che produce TNF è espanso attraverso un meccanismo che coinvolge la riduzione di TGF- β . Inoltre si ha l'aumento della quantità di IL-1 prodotta dai monociti. Il TNF stimola la produzione sia di M-CSF (macrophage colony-stimulating factor) che di RANKL e agisce sui precursori degli osteoclasti, attivati da RANKL, aumentando il numero degli osteoclasti. RANKL and IL-1, inoltre, aumentano la sopravvivenza degli osteoclasti inibendone l'apoptosi. Ne risulta che, nella carenza estrogenica, il numero di unità funzionali multicellulari nell'osso è sostanzialmente aumentato. Questo modello è basato principalmente su studi condotti in animali ovariectomizzati.



Fattori di rischio per OP

Genetici o costituzionali

Razza bianca o asiatica

Familiarità materna per frattura di femore

Basso BMI

Menopausa precoce (< 45 anni)

Menarca tardivo

Stile di vita e aspetti nutrizionali

Nulliparità

Amenorrea secondaria prolungata

Basso introito di calcio

Fumo

Eccesso di alcool e caffeina

Basso peso corporeo

Sedentarietà e immobilizzazione prolungata

Fattori che influenzano la massa ossea

Età

Fattori genetici

- Sesso
- Razza
- Familiarità

Costituzione fisica

- Indice di massa corporea
- Peso

Stile di vita

- Calcio dietetico
- Attività fisica
- Esposizione al sole
- Fumo
- Alcool

Carenza di ormoni sessuali

- Menarca tardivo
- Amenorrea secondaria
- Menopausa precoce

Condizioni patologiche

- Anoressia nervosa
- Malattie gastrointestinali
- Immobilizzazione
- Malattie endocrine
- Malattie reumatologiche
- Trapianti d'organo

Farmaci

- Corticosteroidi
- Ormoni tiroidei
- Diuretici dell'ansa
- Altri (eparina, analoghi GnRH)

DIAGNOSI DI OSTEOPOROSI

La diagnosi di OP comprende:

- I Valutazione clinica
- II Misurazione della BMD(DXA, QUS)
- III Esecuzione di es. radiologici (RX,MFX,QCT)
- IV Esecuzione di tests di laboratorio

Valutazione clinica

- **anamnesi**
- **esame obiettivo**
- **valutazione dei fattori di rischio**

Valutazione clinica

- **Precedenti fratture**
- **Rachialgie acute e/o croniche**
- **Riduzione staturale**
- **Accentuata cifosi dorsale**
- **Dolorabilità alla pressione sulle apofisi spinose**

La sindrome da frattura vertebrale

Caratteristiche e conseguenze cliniche

- dolore intenso a livello della frattura (da 2 settimane a 3 mesi)
- peggioramento con la stazione eretta
- interessamento radicolare molto raro
- riduzione dell'altezza
- cifosi dorsale
- riduzione dei volumi polmonari (ridotta tolleranza allo sforzo)
- protrusione addominale (senso precoce di sazietà, perdita di peso)
- dolore vertebrale cronico (spondiloartrosi secondaria)
- perdita dell'autostima, distorsione dell'immagine corporea, depressione
- dipendenza dagli analgesici

Principali conseguenze della frattura di femore nell'anziano

- Incremento del 15% della mortalità nei primi 6 mesi dopo l'evento fratturativo
- Il 20-30% dei pazienti non è più autosufficiente
- Un ulteriore 20% dei pazienti necessita di una prolungata assistenza sanitaria
- Insorge la paura di nuove cadute
- le donne con precedente frattura di femore hanno un rischio raddoppiato di frattura del femore controlaterale

Diagnosi strumentale di Osteoporosi e deformità vertebrali

RADIOGRAFIA STANDARD

DXA (gold standard)

QUS

MORFOMETRIA

QCT

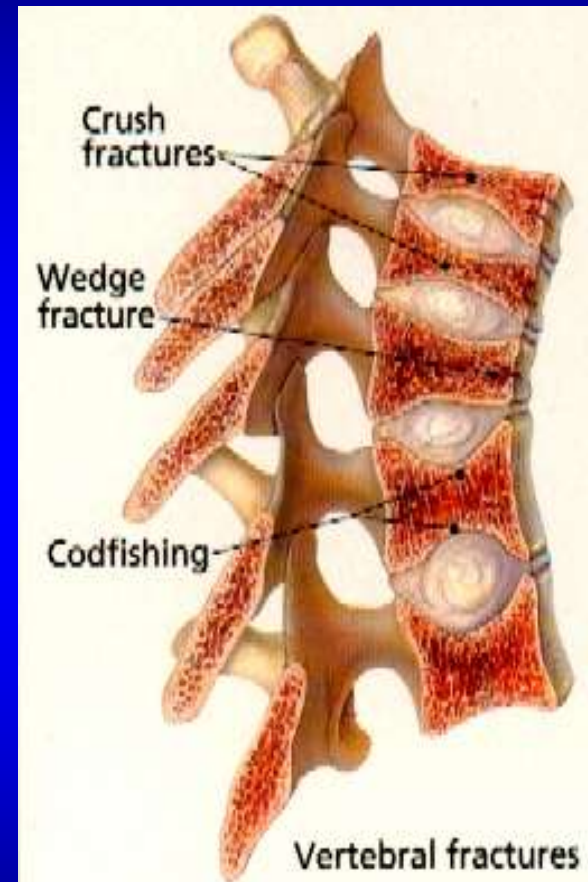
RMN

Ruolo della radiologia tradizionale

Nonostante la scarsa sensibilità e riproducibilità per la diagnosi di OP, la radiologia tradizionale

- rileva la presenza di fratture vertebrali**
- differenzia le fratture vertebrali da OP da quelle da altre cause (metastasi, mieloma multiplo, etc.)**
- migliora l'accuratezza del dato densitometrico**
- rappresenta l'unico mezzo di follow-up nei pazienti con fratture vertebrali**

Colonna normale



Colonna con grave osteoporosi

Radiologia Tradizionale

Valutazione delle Fratture

- **Tipo**
- **Numero**
- **Sede**
- **Diagnosi differenziale**

Valutazione della BMD

La valutazione della BMD permette di

- fare diagnosi di osteoporosi (OMS, 1994)
- determinare il rischio di frattura (per ogni riduzione di 1 DS della BMD, il rischio relativo [RR] di frattura aumenta da 1.5 a 2.5 volte)
- identificare i candidati al trattamento
- valutare le variazioni della massa ossea(BMD) nel tempo, in pazienti trattati e non trattati
- aumentare l'aderenza al trattamento

Interpretazione dei risultati dell'esame DXA

I risultati dell'esame DXA vengono riportati come differenza in deviazioni standard (DS) fra la BMD del soggetto in esame e

- BMD media di giovani adulti dello stesso sesso o picco di massa ossea (**T-score**)
- BMD media di controlli appaiati per sesso ed età (**Z-score**)

Definizione diagnostica dell'OP sulla base del T-score (OMS, 1994)

T-score	Categoria diagnostica
>-1	Normale
da -1 a -2.5	Osteopenia
<-2.5	Osteoporosi
<-2.5 + frattura/e	Osteoporosi conclamata

Composizione dell'osso

Componente minerale (65%)

Sali di carbonato e di fosfato di calcio

Piccole quantità di

{ magnesio fluoro
Sodio solfato
potassio citrato

Matrice organica (33%)

- Fibre di collagene di tipo I (94%) (l'idrossiprolina e la prolina costituiscono 1/3 di tutti gli aminoacidi del collagene)
- Sostanza fondamentale (5%) (liquido extracellulare, mucoproteine, condroitinsolfato e acido ialuronico)
- Lipidi ed altri componenti (1%)

Componente cellulare (2%)

Preosteoclasto

Osteoclasto

Preosteoblasto

Osteoblasto

Osteocita

INDAGINI DI LABORATORIO PER LA CONFERMA E LA DEFINIZIONE EZIOLOGICA DELL'OP

Indagini di primo livello

VES, es. emocromocitometrico, creatininemia, protidogramma, calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina totale, calciuria

Indagini di secondo livello

PTH, 25(OH)-vitamina D₃, TSH, fT₄, testosterone libero e totale

Marcatori ossei di formazione e di riassorbimento

Formazione

- Fosfatasi alcalina totale
- **Fosfatasi alcalina ossea**
- Osteocalcina
- Peptidi del procollagene tipo I
 - Propeptide C-terminale (PICP)*
 - Propeptide N-terminale (PINP)*

Riassorbimento

- Fosfatasi acida tartrato-resistente
- Idrossiprolina
- Crosslinks piridinolinici
 - Piridinolina (Pyr)*
 - Desossipiridinolina (DPyr)***
 - N-telopeptide del collagene tipo I (NTx)***
 - C-telopeptide del collagene tipo I (CTX)***

N.B. I marcatori di formazione e la fosfatasi acida tartrato-resistente sono dosabili solo nel siero; idrossiprolina, Pyr e DPyr sono dosabili solo nelle urine; NTx e CTx sono dosabili sia nel siero che nelle urine.

Osteoporosi secondaria

www.fisiokinesiterapia.biz

OP secondarie

Malattie endocrine e metaboliche

Iperparatiroidismo
Ipogonadismo
Tireotossicosi
Iperadrenocorticismo
Diabete tipo I
Anoressia nervosa
Ipofosfatasia

Farmaci

Glucocorticoidi
Terapia soppressiva con L-tiroxina
Anticoagulanti
Anticonvulsivanti
Antagonisti del GnRH

Alterazioni nutrizionali

Malassorbimento
Gastrectomia, Celiachia
Deficit di calcio
Alcoolismo

Disordini del collagene

Osteogenesis imperfecta
S. Ehlers-Danlos
S. Marfan

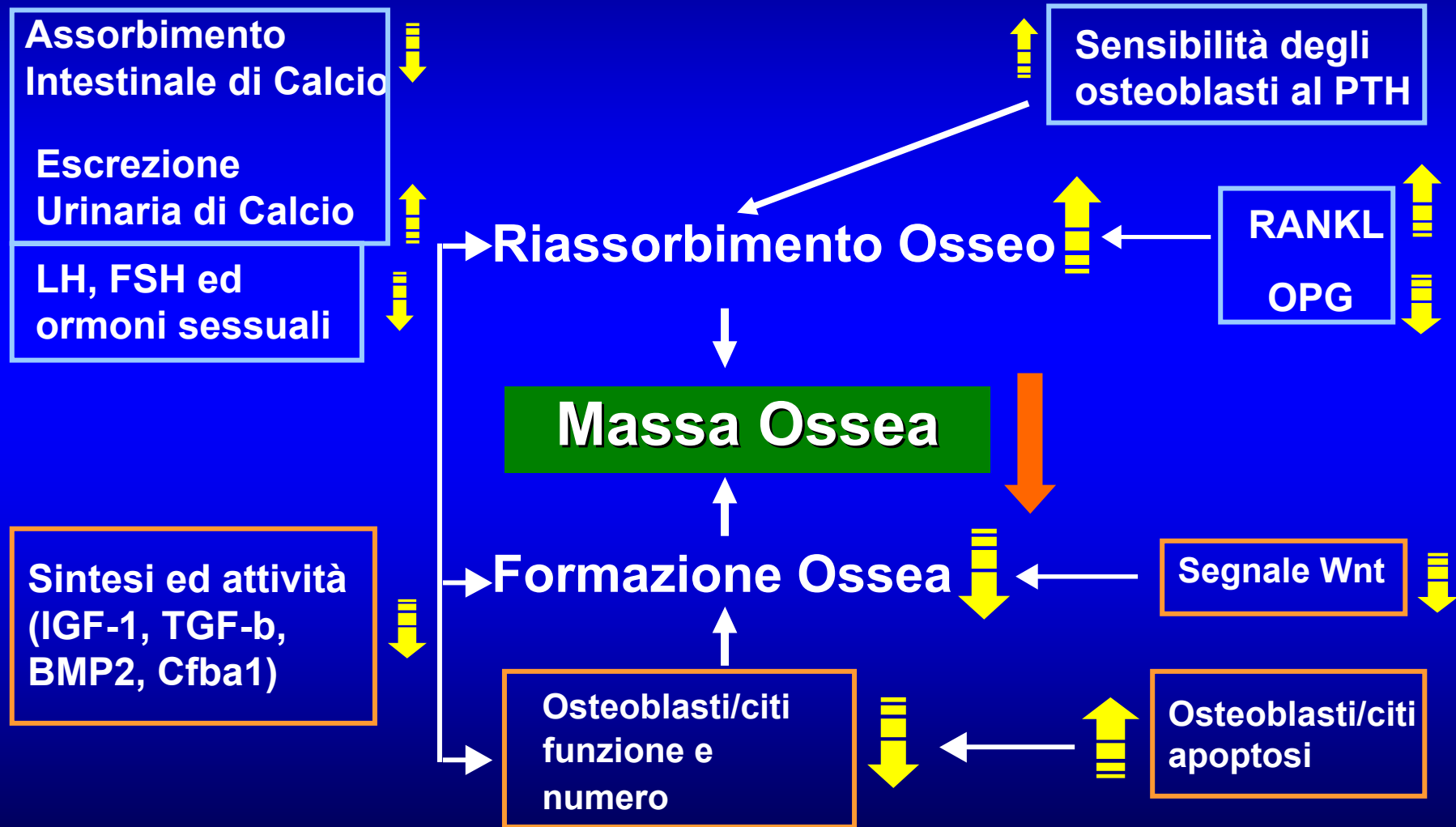
Altre condizioni

Artrite reumatoide
Mieloma multiplo
Trapianto d'organo
IBD (Colite ulcerosa; Crohn)

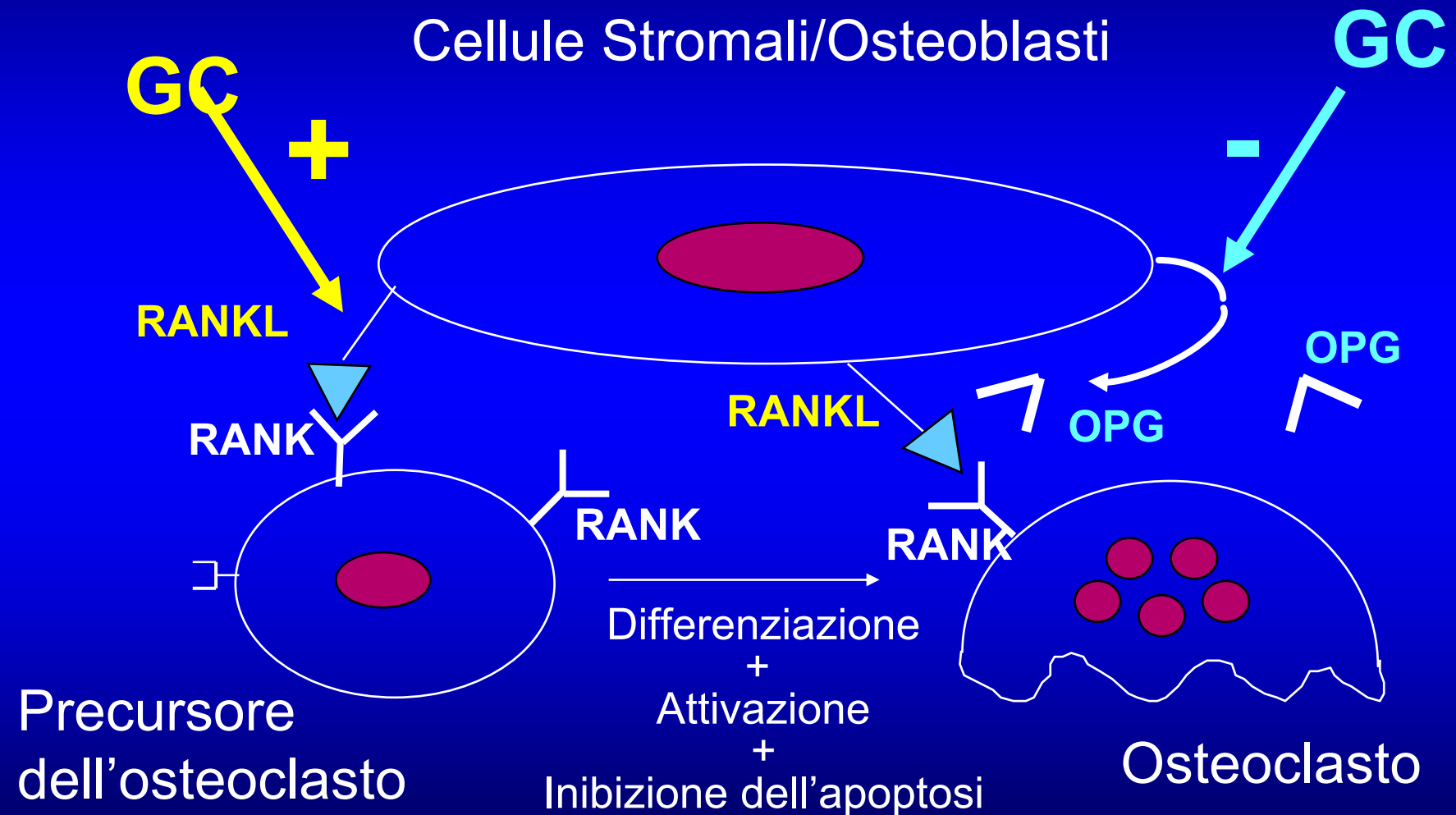
Effetti collaterali più comuni della terapia con GC

	Prevalenza (%)	RR
• Osteoporosi e Fratture	30-50	
• Osteonecrosi	<3	
• Miopatia	rare	
• Cardiovascolari (ipertensione, edema, aterosclerosi, lipidi)	20	
• Dermatologici (assottigliamento cute, acne, irsutismo, strie)	5	
• Gastrointestinali (gastrite, ulcere, sanguinamento GI)		
no FANS concomitanti		1.1 – 1.8
si FANS concomitanti		4 – 12
• Infezioni (germi comuni e non)	rare	
• Metabolismo del glucosio		1.8 - 7
• Insufficienza HPA (favorita dalle dosi refratte)	dose- e durata -specific	
• Neuropsichiatrici (insonnia, depressione, turbe della memoria, psicosi)	rare	
• Oftalmologici (cataratta posteriore subcapsulare e corticale, glaucoma)	rare	

Patogenesi della GIO



Segnale OPG/RANK/RANKL



GC e Massa Ossea

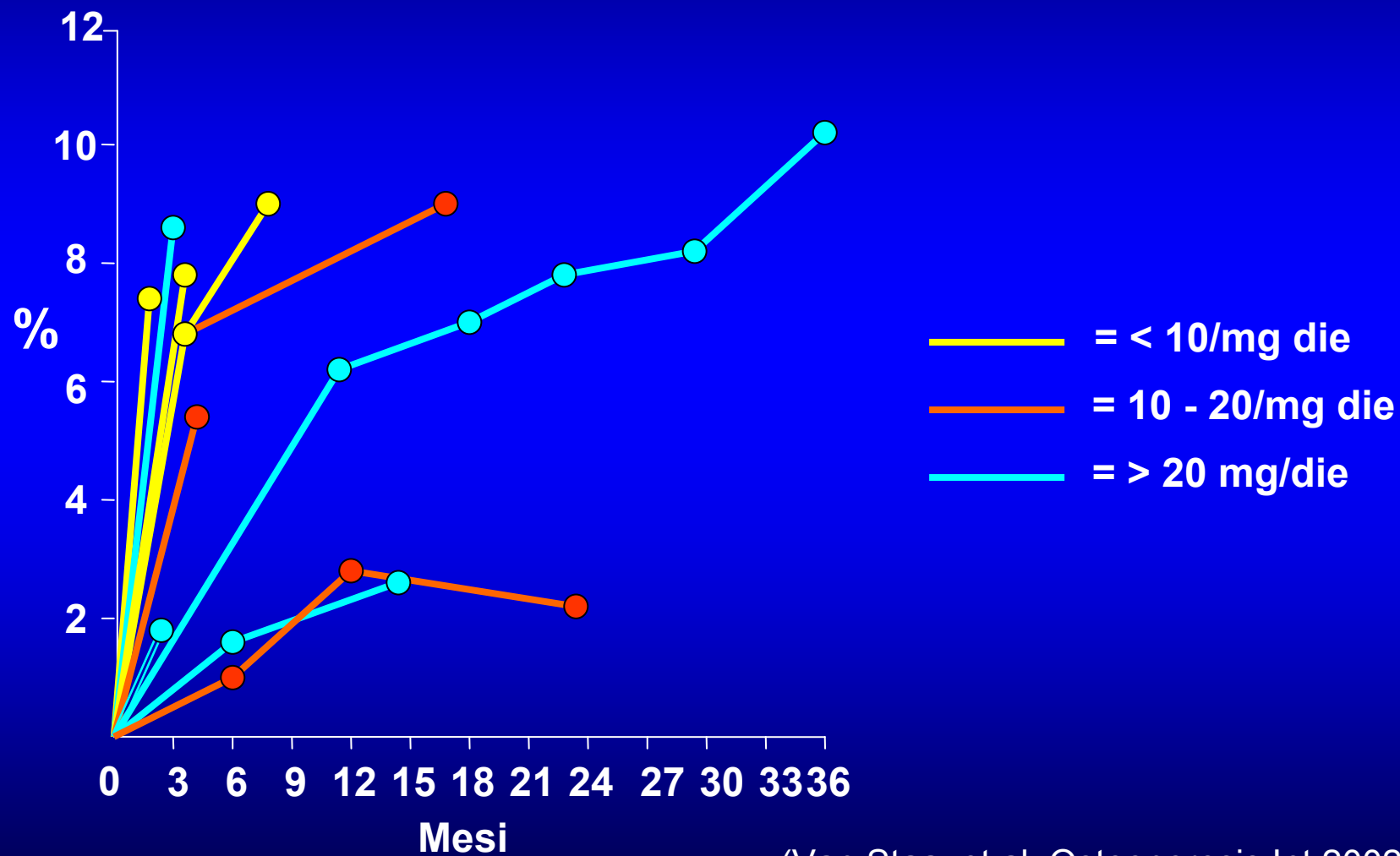
I GC riducono la massa ossea in 2 fasi:

- **fase precoce rapida (dopo 7-10 giorni), per eccessivo riassorbimento**
 - ↓ apoptosi osteoclasti (↑ RANKL, ↓ OPG)
 - **fase tardiva, più lenta ma continua, per inadeguata formazione**
 - **↑ apoptosi osteoblasti/osteociti (↓Wnt/ β -catenina)**
-

GIO - Caratteristiche

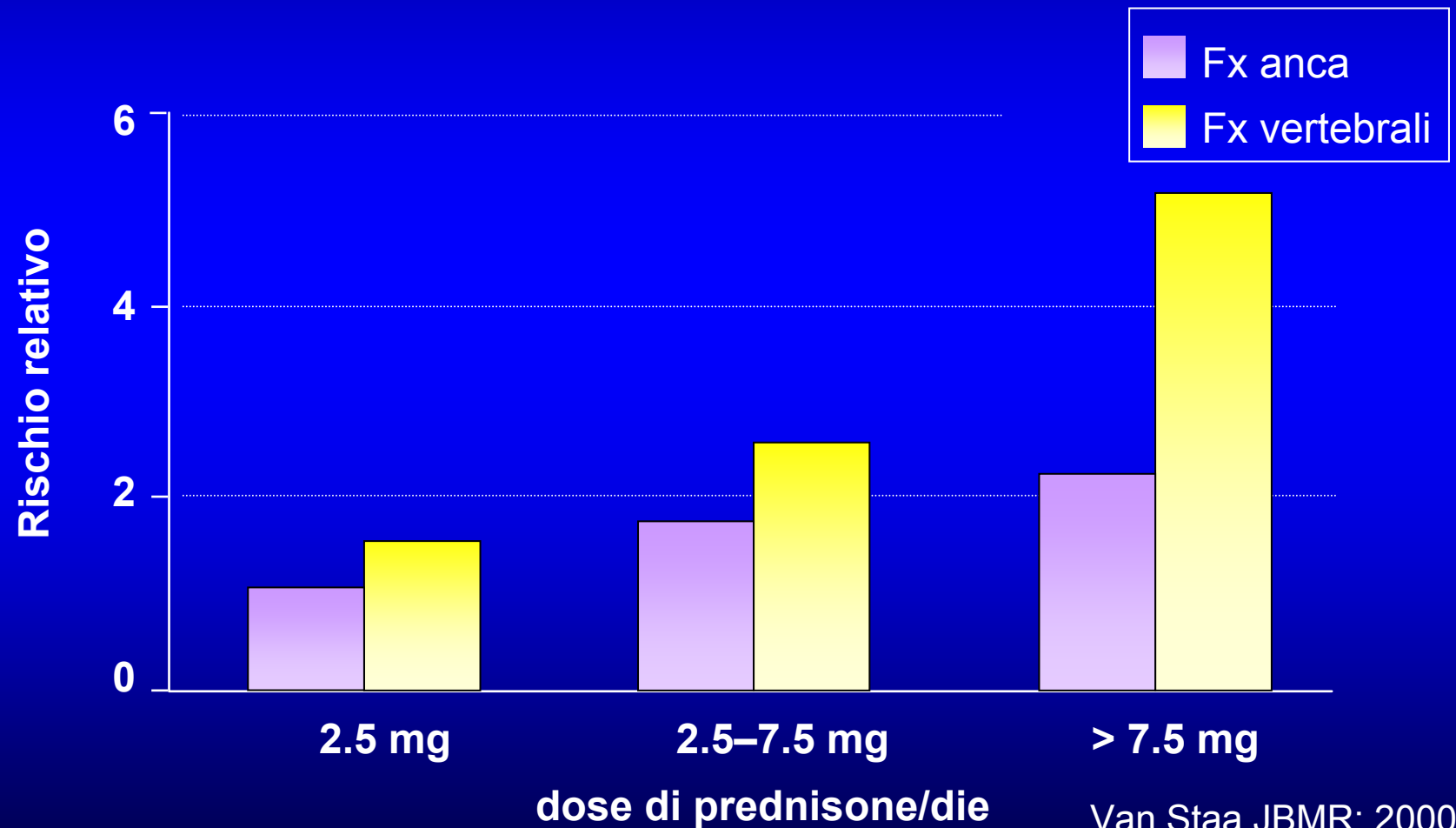
- Non esiste un valore “soglia” di sicurezza per gli effetti dei GC sullo scheletro
 - L'osso trabecolare è quello prevalentemente colpito
 - La perdita ossea (5-15%) inizia precocemente (primi 6-12 mesi) e perdura per tutta la durata dell'assunzione dei GC
 - Il rischio di frattura che nel sito vertebrale è all'incirca 3, aumenta subito dopo aver iniziato l'assunzione dei GC
 - Le fratture si verificano per valori di BMD più elevati di quelli dell'OP postmenopausale
-

Riduzione della BMD lombare dopo l'inizio della terapia con GC

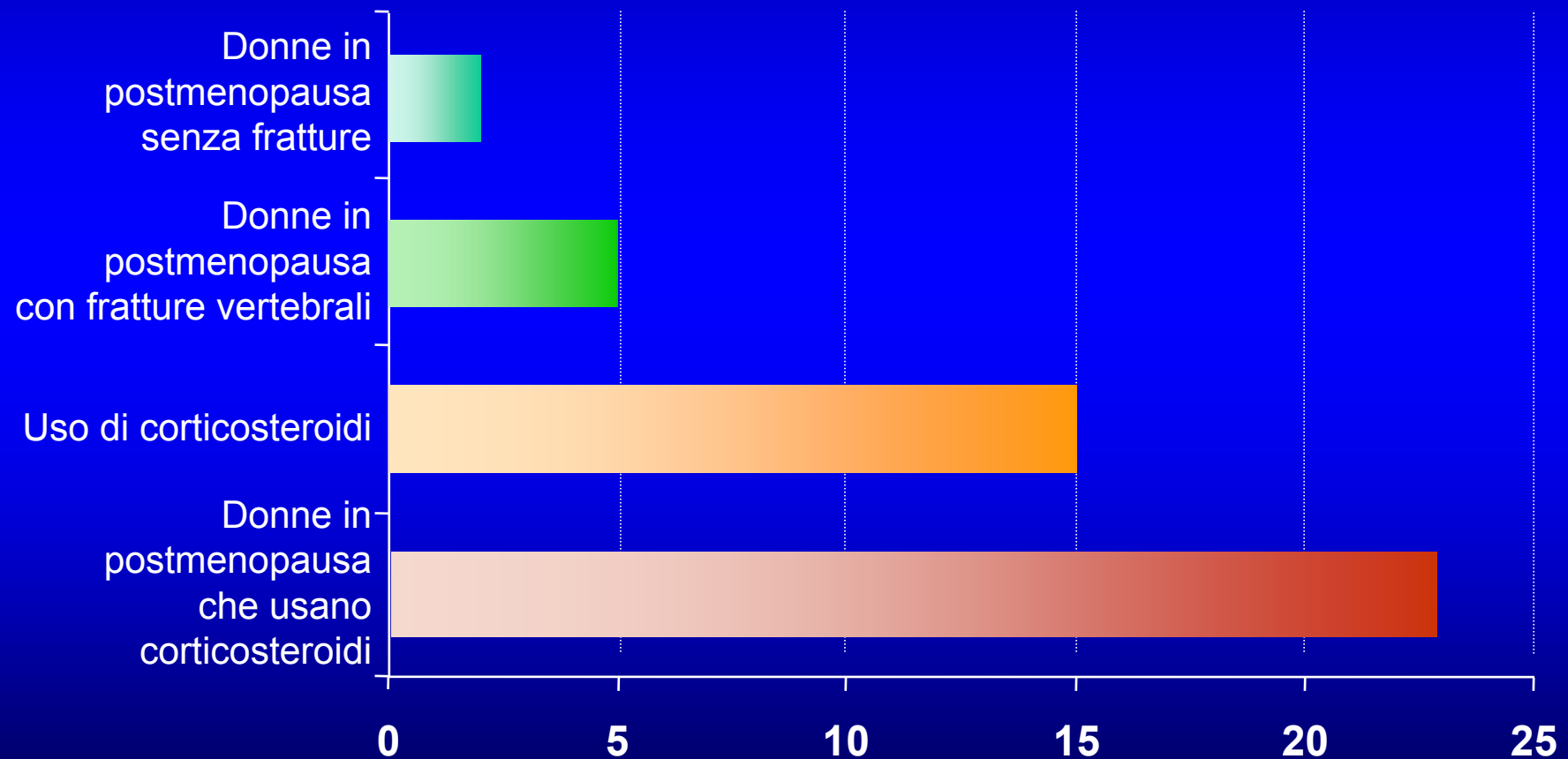


(Van Staa et al, Osteoporosis Int 2002)

Rischio relativo di Fx vertebrali e dell'anca in 244235 pazienti trattati con corticosteroidi



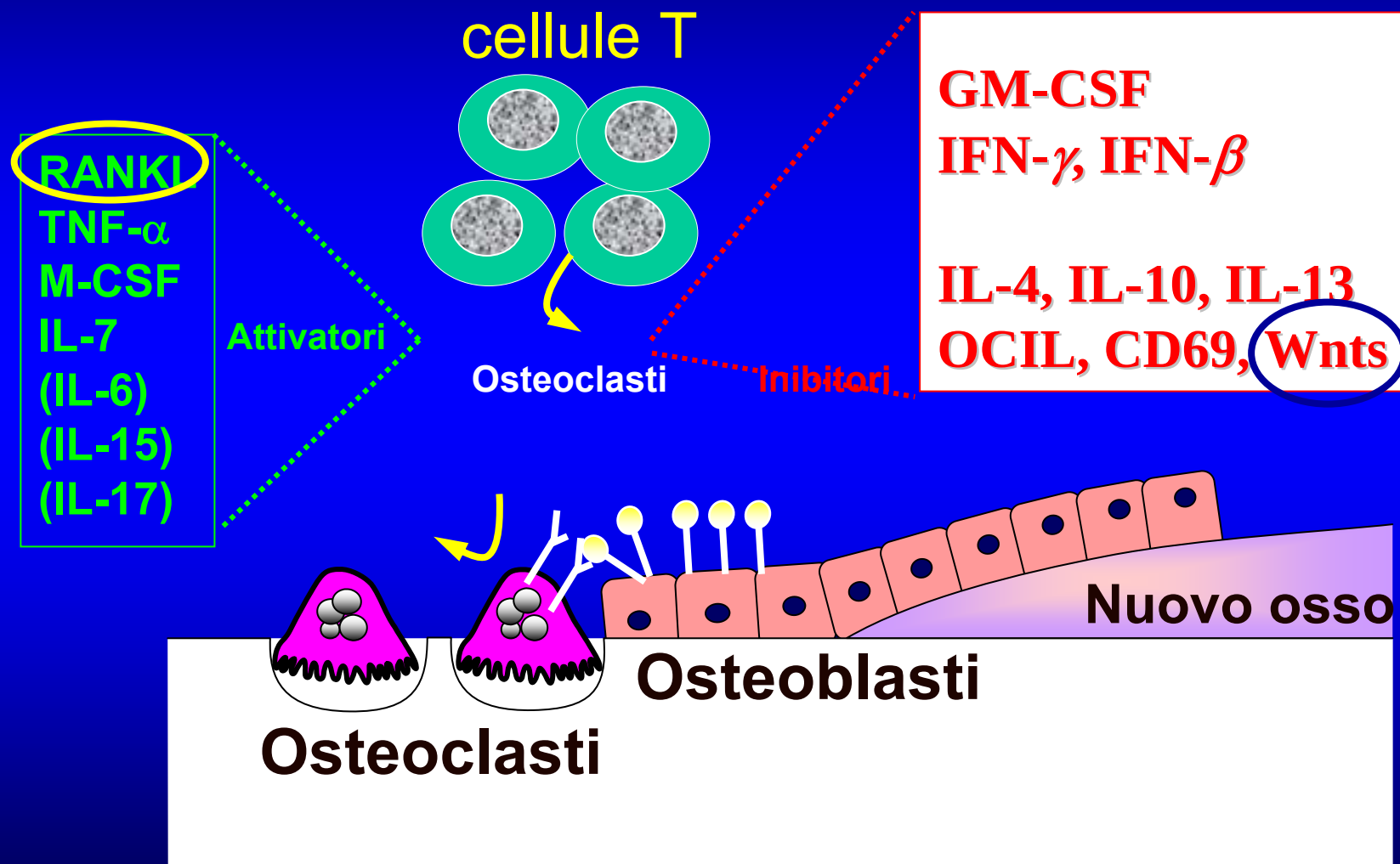
Rischio relativo di Fx vertebrali corretto per la BMD in diverse tipologie di pazienti



Adami, Reumatismo 2000

Osteoimmunologia

le cellule T regolano l' Osteoclastogenesi



Inibitori del segnale Wnt/ β -catenina

- **proteine Dickkopf (Dkk1)**  si legano al co-recettore LRP5/6, interferendo con il legame dei ligandi Wnt al recettore frizzled (Fz)
- **proteine Kremen (Krm 1/2)**  formano un complesso con DKK e il co-recettore LRP5/6, impedendo il legame dei ligandi Wnt al co-recettore
- **proteine solubili frizzled-correlate (sFRPs)**  sono recettori trappola solubili per ligandi Wnt, di cui impediscono il legame con il complesso recettoriale Fz, LRP5/6
- **Sclerostina (il prodotto del gene SOST)**  si lega al co-recettore LRP5/6, inibendo quindi il segnale Wnt
- **Glicogeno sintetasi chinasi 3 β (GSK-3 β)**  chinasi che fosforila la β -catenina, che va quindi incontro a degradazione proteosomiale

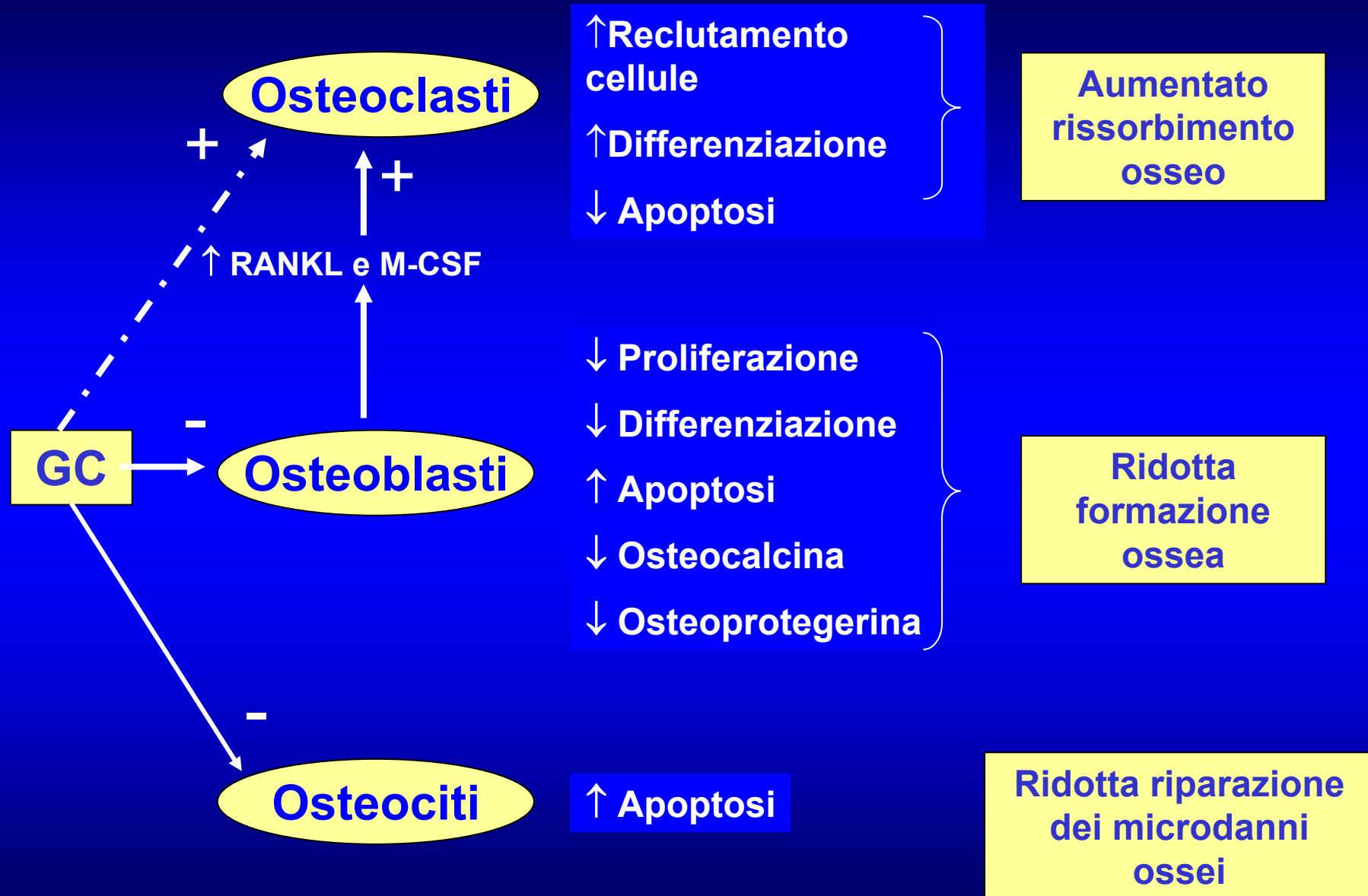
Anamnesi e valutazione dei fattori di rischio

- Pregressa frattura da fragilità
- Donne con
 - menopausa fisiologica/chirurgica precoce, prima di 45 anni
 - amenorrea in epoca premenopausale, della durata superiore a 6 mesi, non dovuta alla gravidanza
 - isterectomia, ipogonadismo
- Fattori predisponenti:
 - malattie epatiche
 - malassorbimento
 - artrite reumatoide
 - alcoolismo
 - malattie della tiroide
 - iperparatiroidismo

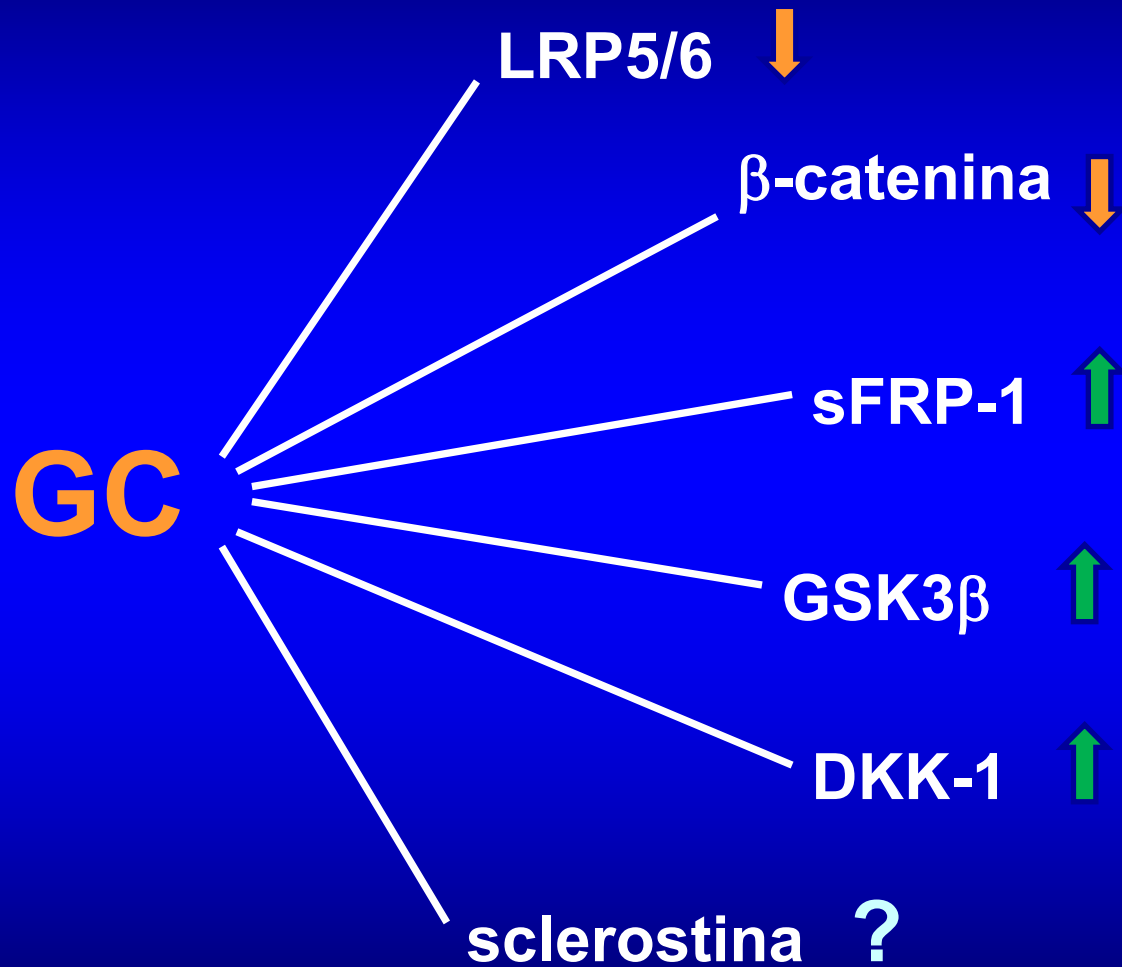
Quando fare la densitometria ossea

- **Donne in peri e postmenopausa che presentino fattori di rischio per fratture**
- **Donne che presentino all'esame radiografico alterazioni indicative di osteoporosi**
- **Donne che stiano per iniziare o che siano già in trattamento cronico con glucocorticoidi o con altri farmaci osteopenizzanti**
- **Tutte le donne con iperparatiroidismo sintomatico o altre malattie od aspetti nutrizionali associati a riduzione di BMD e nelle quali l'evidenza di una ridotta BMD potrebbe indurre un aggiustamento terapeutico**
- **Donne in trattamento con farmaci per l'osteoporosi per monitorare la risposta della BMD alla terapia**
- **Donne di 40 anni od oltre che sono già andate incontro ad una frattura**
- **Tutte le donne oltre i 65 anni di età**

Effetti diretti dei GCs sulle cellule ossee



Segnale Wnt/ β -catenina e GC



Apoptosi degli Osteociti e perdita della capacità riparativa ossea

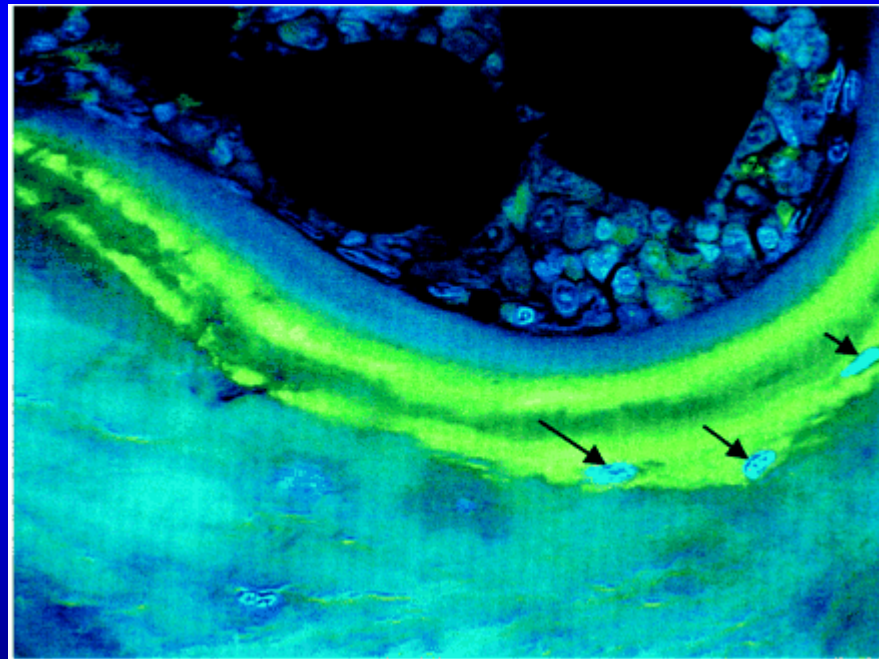


L'apoptosi degli osteociti è considerata la causa principale dell' osteonecrosi della testa del femore, indotta dal trattamento con GC

Il collasso (freccia) è la conseguenza della perdita della capacità riparativa

Apoptosi degli Osteociti

L'impatto osseo dei GC è evidenziato dagli osteociti apoptotici, intensamente luminescenti, (freccette) . Questa sezione è presa da una biopsia della cresta transiliaca di un paziente con GIO; ingrandimento, x400



www.fisiokinesiterapia.biz