

Tessuto osseo

Cellule

- Osteoblasti
- Osteoclasti
- Osteociti

Fase organica

- Collagene di tipo I
- Proteine non collageniche
 - Osteocalcina
 - Osteonectina
 - Osteopontina
 - Fibronectina

Fase inorganica

- Idrossiapatite

Funzioni dello scheletro

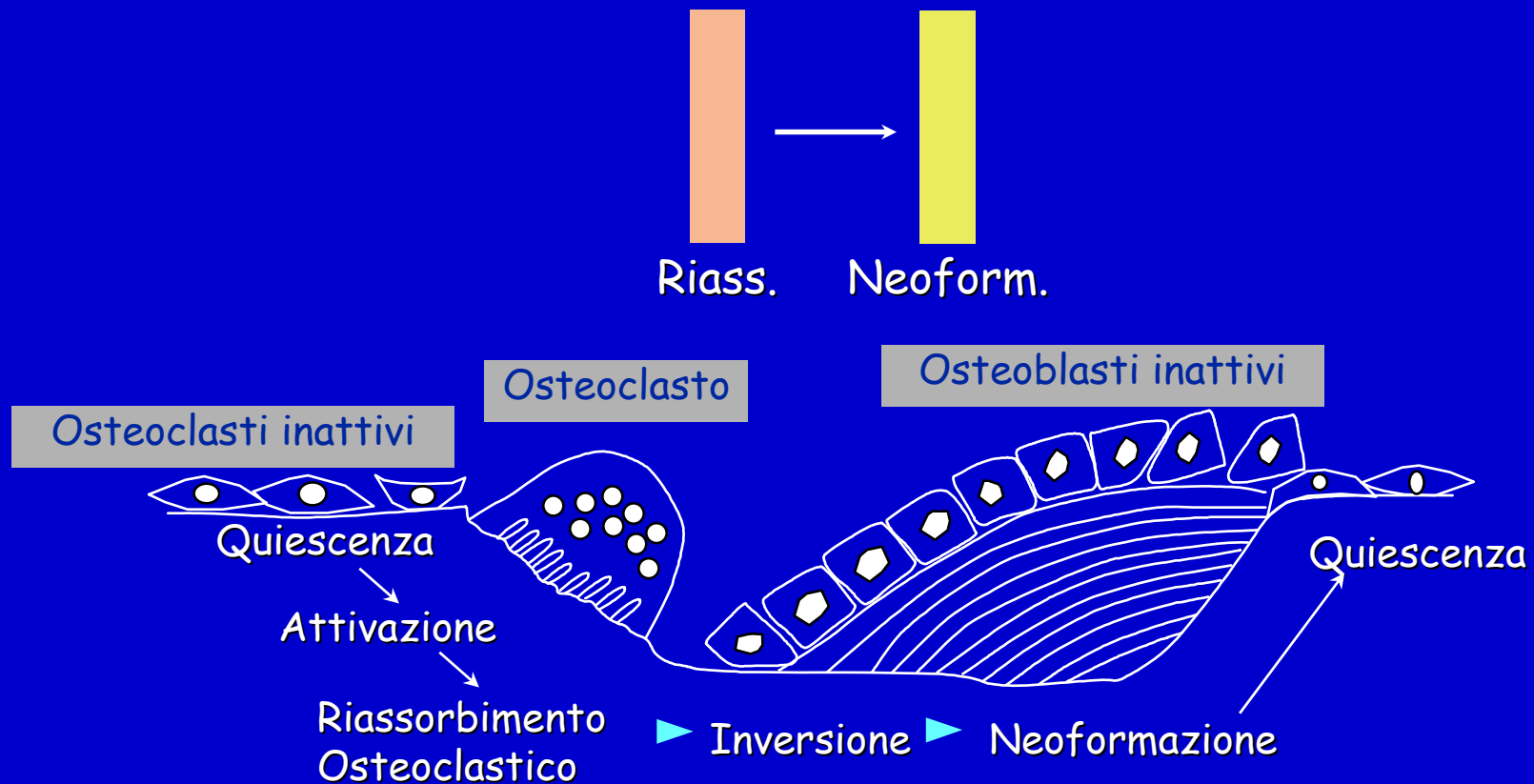
- Meccanica
- Protettiva
- Ematopoietica
- Riserva di energia (midollo grasso)
- Riserva di minerali

Remodeling

- Serie di processi per cui lo scheletro continuamente si rinnova, pur conservando la sua forma abituale.
- Avviene nell'osso corticale e trabecolare
- OB e OC sono vicini e le loro attività sono interdipendenti.

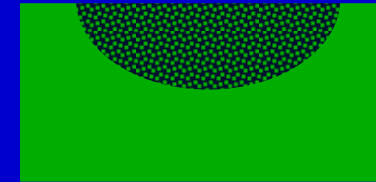
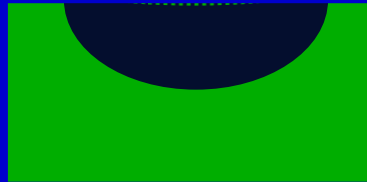
Fasi del rimodellamento osseo

BMU (Unità multicellulare di base)

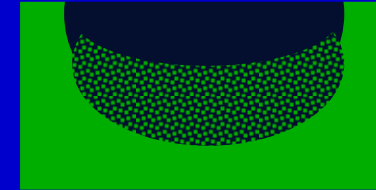
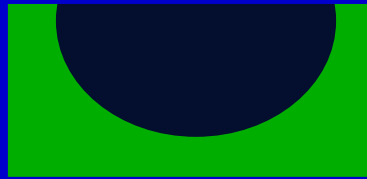


Alterazioni del rimodellamento osseo

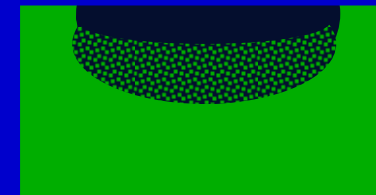
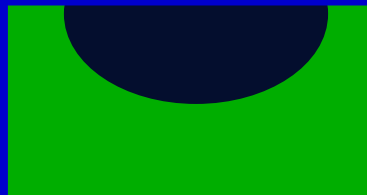
Normale
rimodellamento

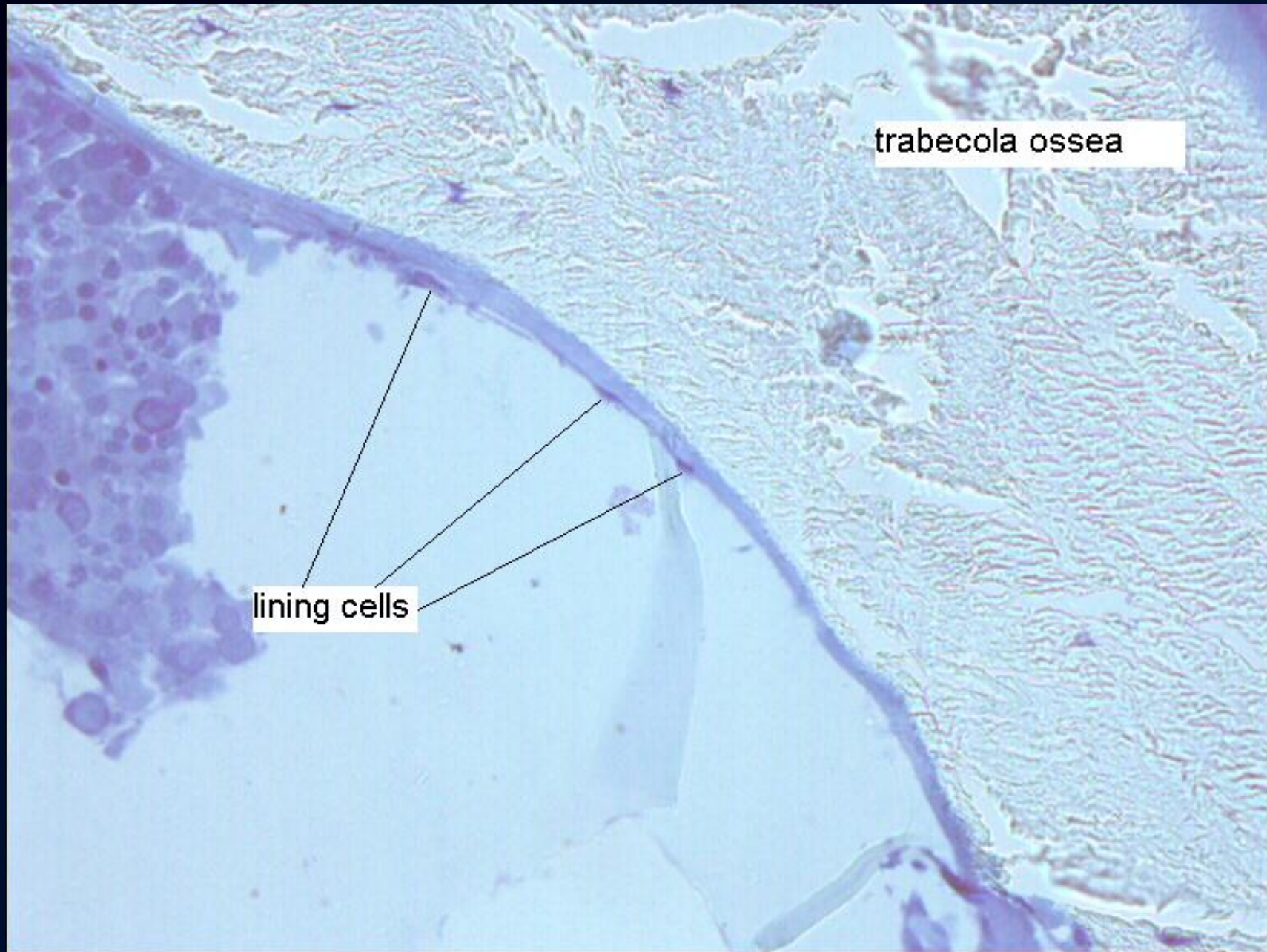


Eccessiva attività
osteoclastica



Ridotta attività
osteoblastica

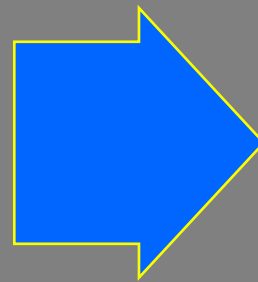
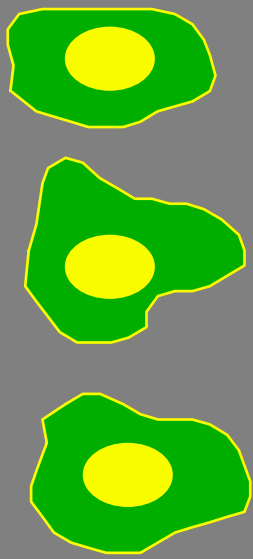




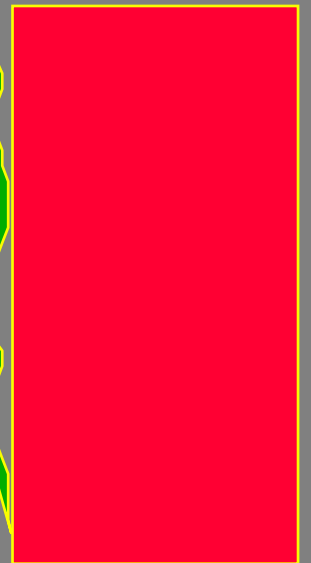
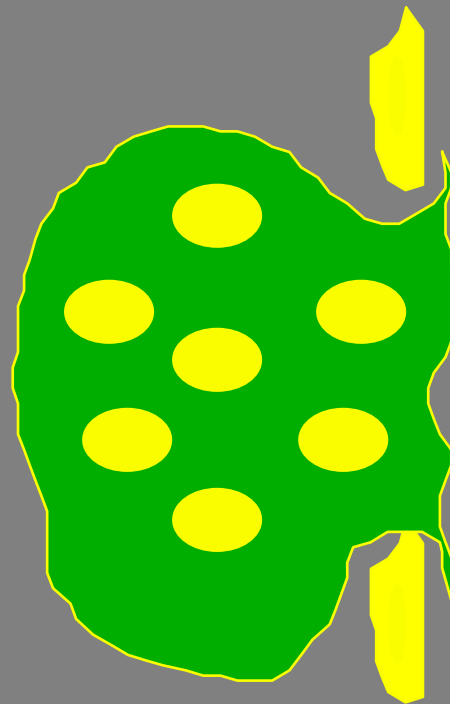
Attivazione

Nello scheletro normale si attiva una BMU
ogni 10 secondi

Reclutamento di precursori
macrofagici dal sangue



Formazione di OC e
penetrazione delle lining c.



BGP e altri fattori chemiotattici per gli OC

PTH, Calcitriolo
PGE2, IL-6, IL-11

Pre-OC

Cellula
ematopoietica
totipotente

M-CSF

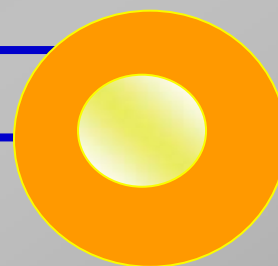
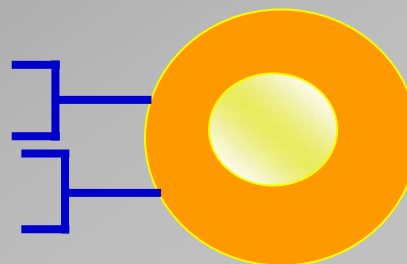
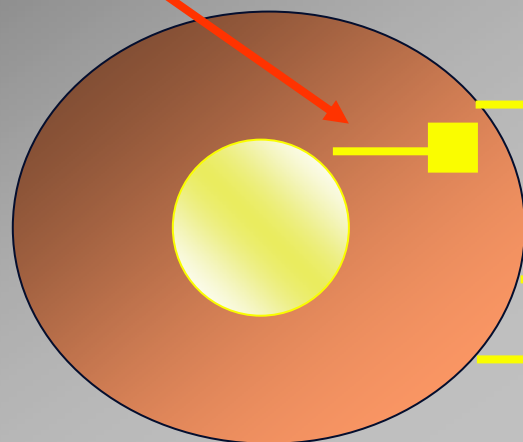
Pre-OC

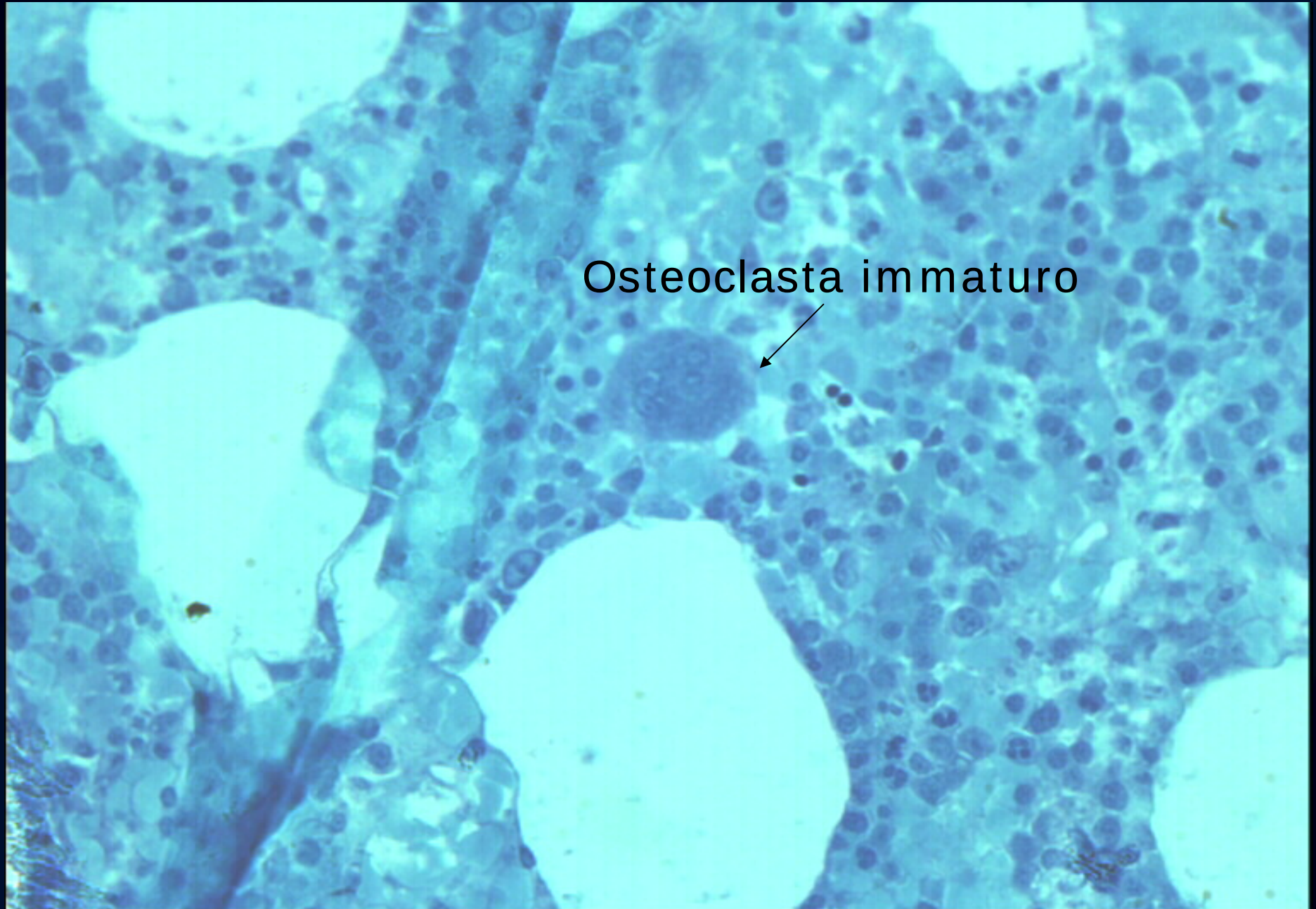
OC maturo

Rank-L

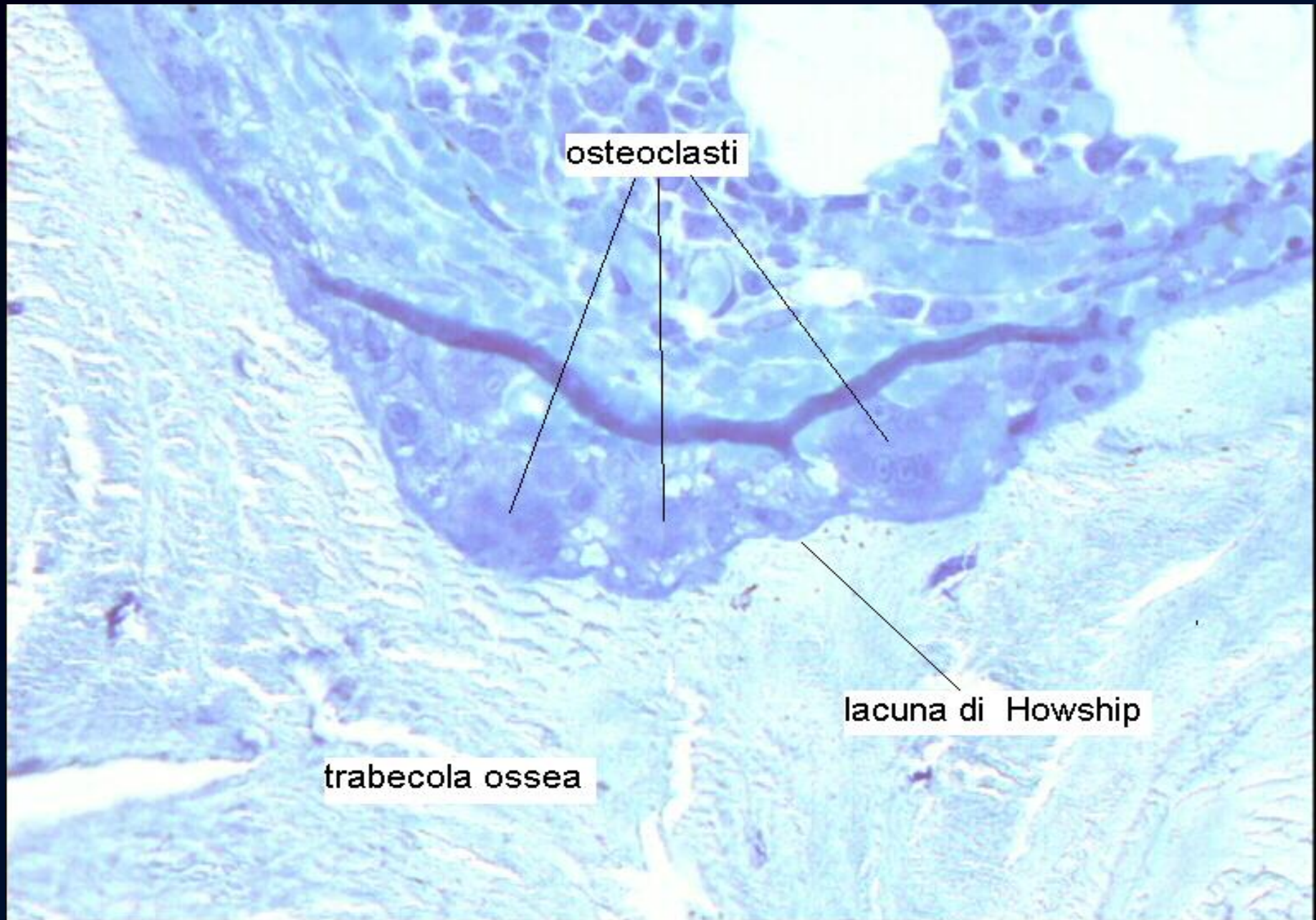
Rank

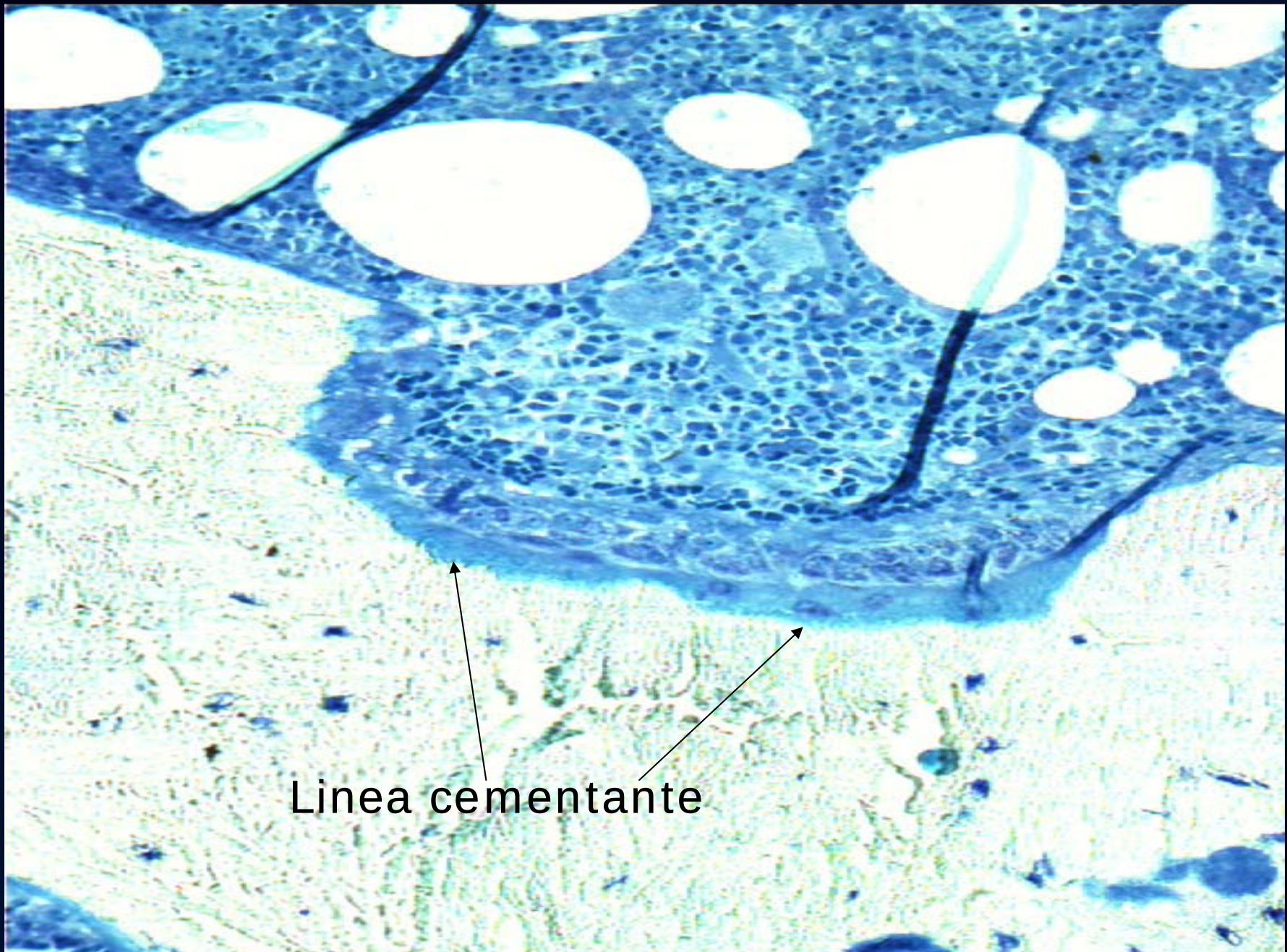
Osteoprotegerina





Osteoclasta immaturo





Linea cementante

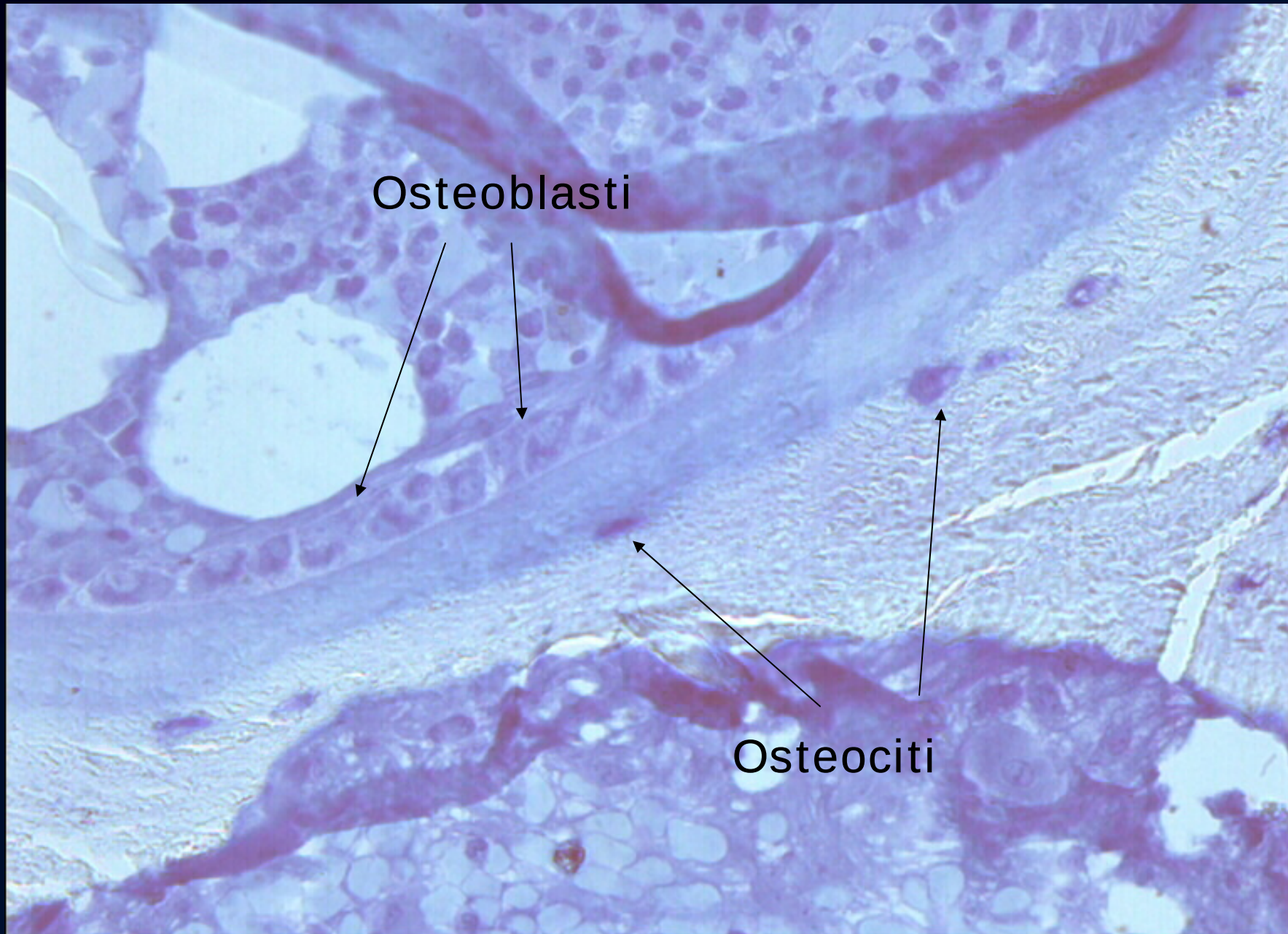
Reversal phase (7-14 giorni)

tipi di cellule presenti nella lacuna di Howship durante la reversal phase

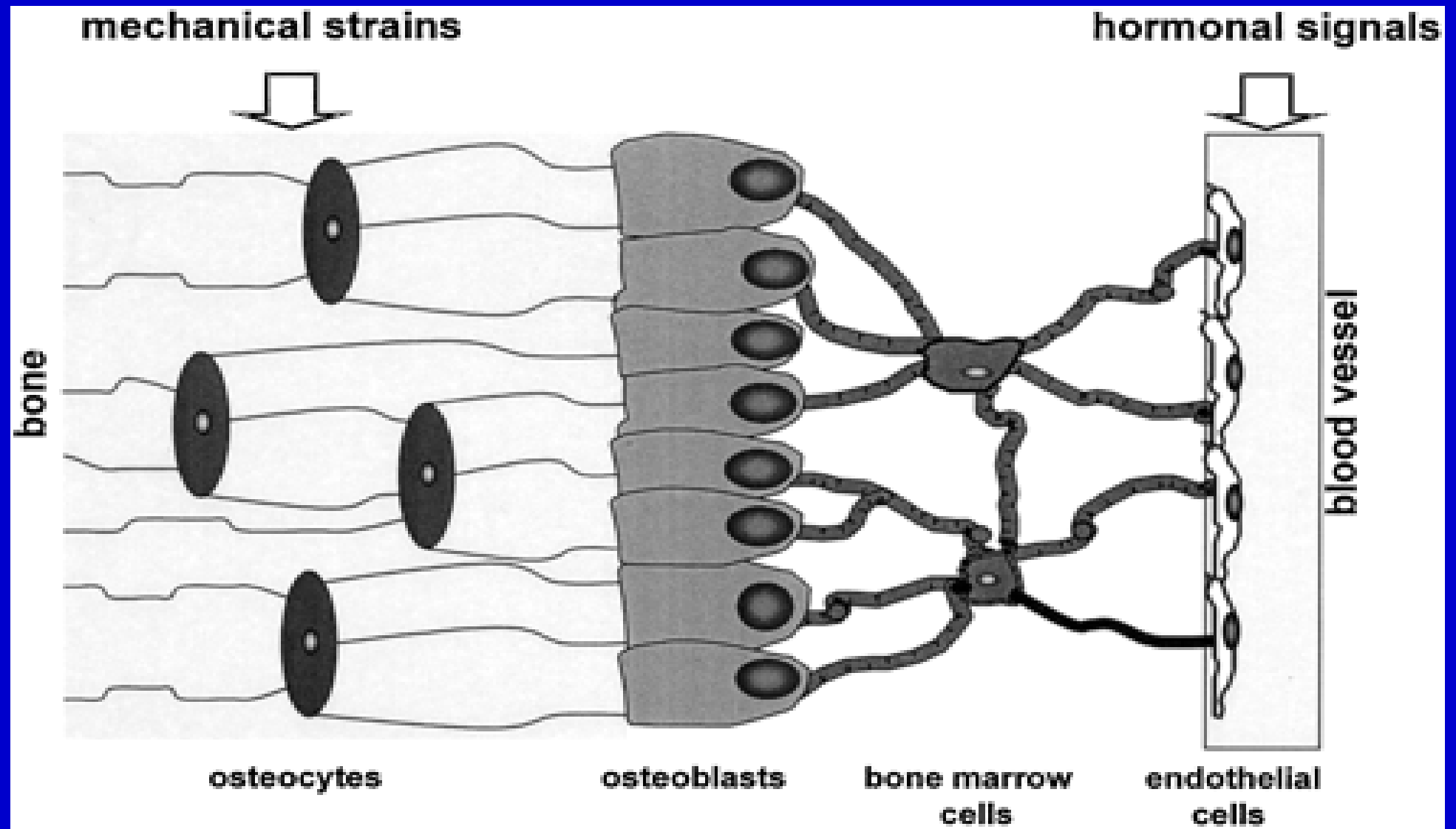


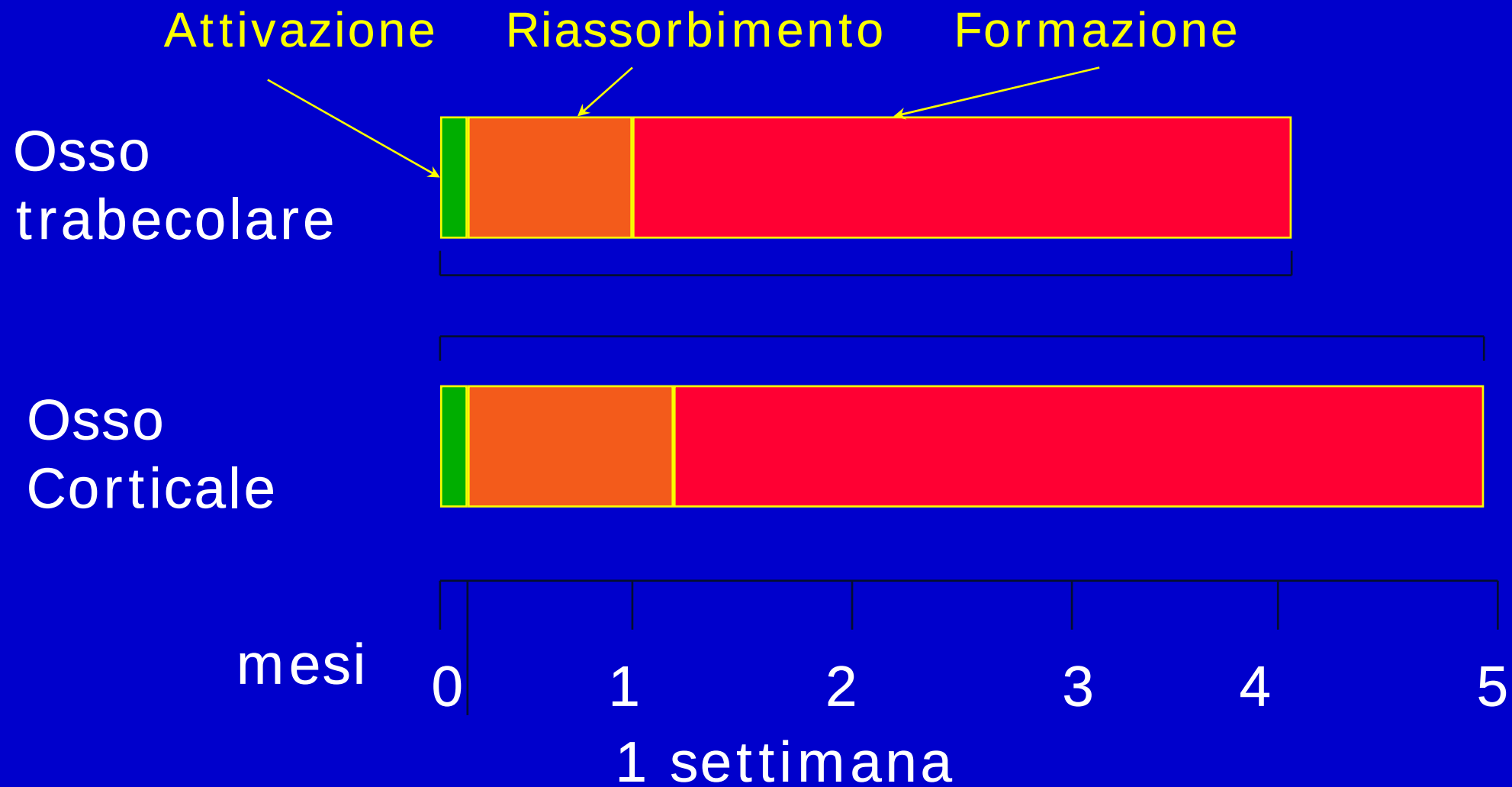
Osteoblasti





Functional syncytium





I. O. remodeling

L'attività delle singole BMU è asincrona e, normalmente, interessa solo una piccola parte dello scheletro (5-10%)

Fattori che regolano il rimodellamento osseo

Ormoni calciotropi

PTH
Calcitonina
1,25 (OH)₂D

Ormoni

Glucocorticoidi
Insulina
GH e Somatomedine
Tiroxina
Ormoni sessuali
Fattori di crescita circolanti
(EGF, BDGF, FGF, PDGF)

Fattori locali

PGE₂
BD-GF
TGF
Linfochine (IL-1, TNF, CSF, OAF, ecc.)

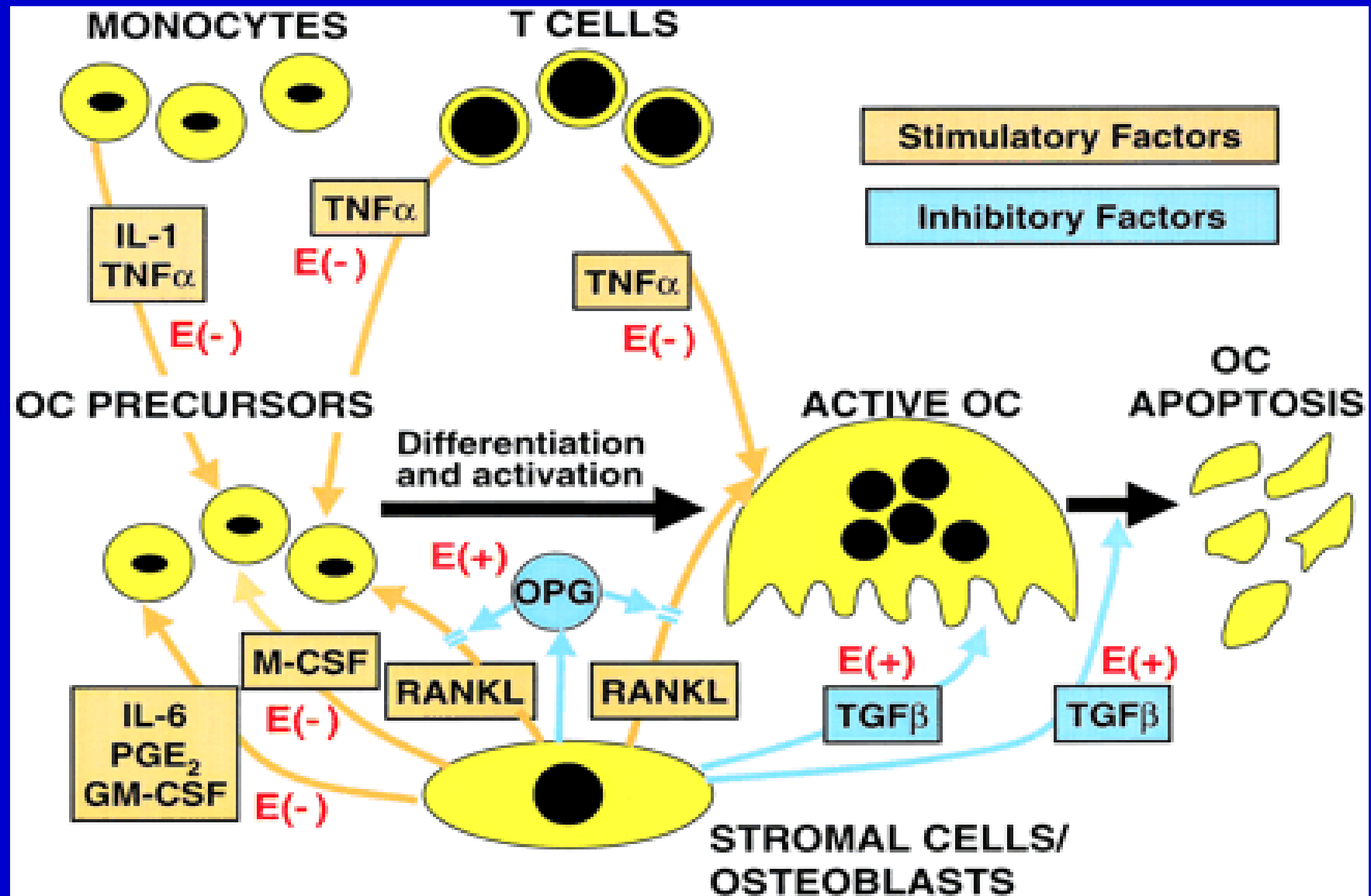
Proteine dell'osso

Osteocalcina
Osteonectina
Bone Morphogenetic Proteins

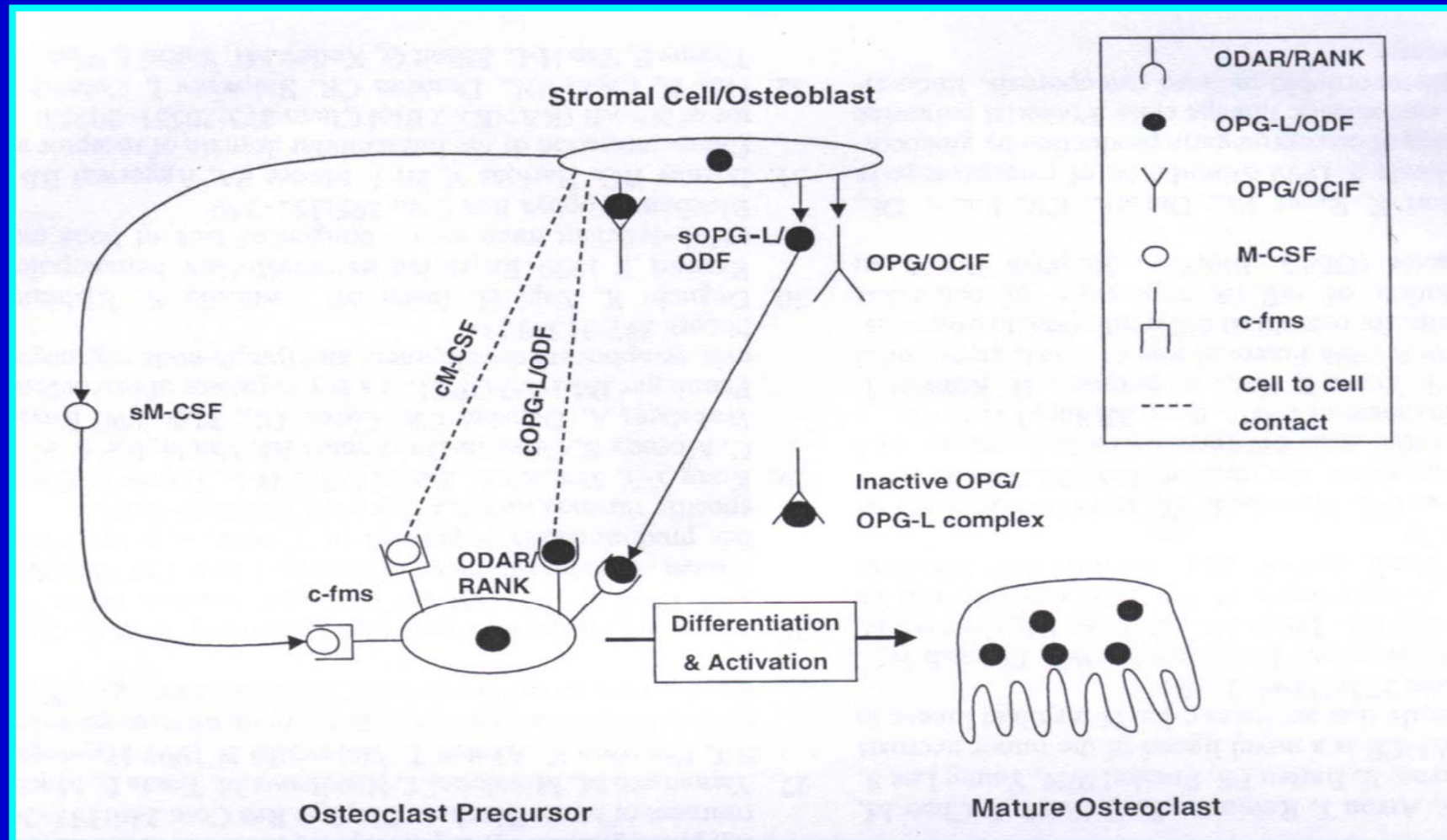
Ioni

Calcio
Fosforo
Fluoro

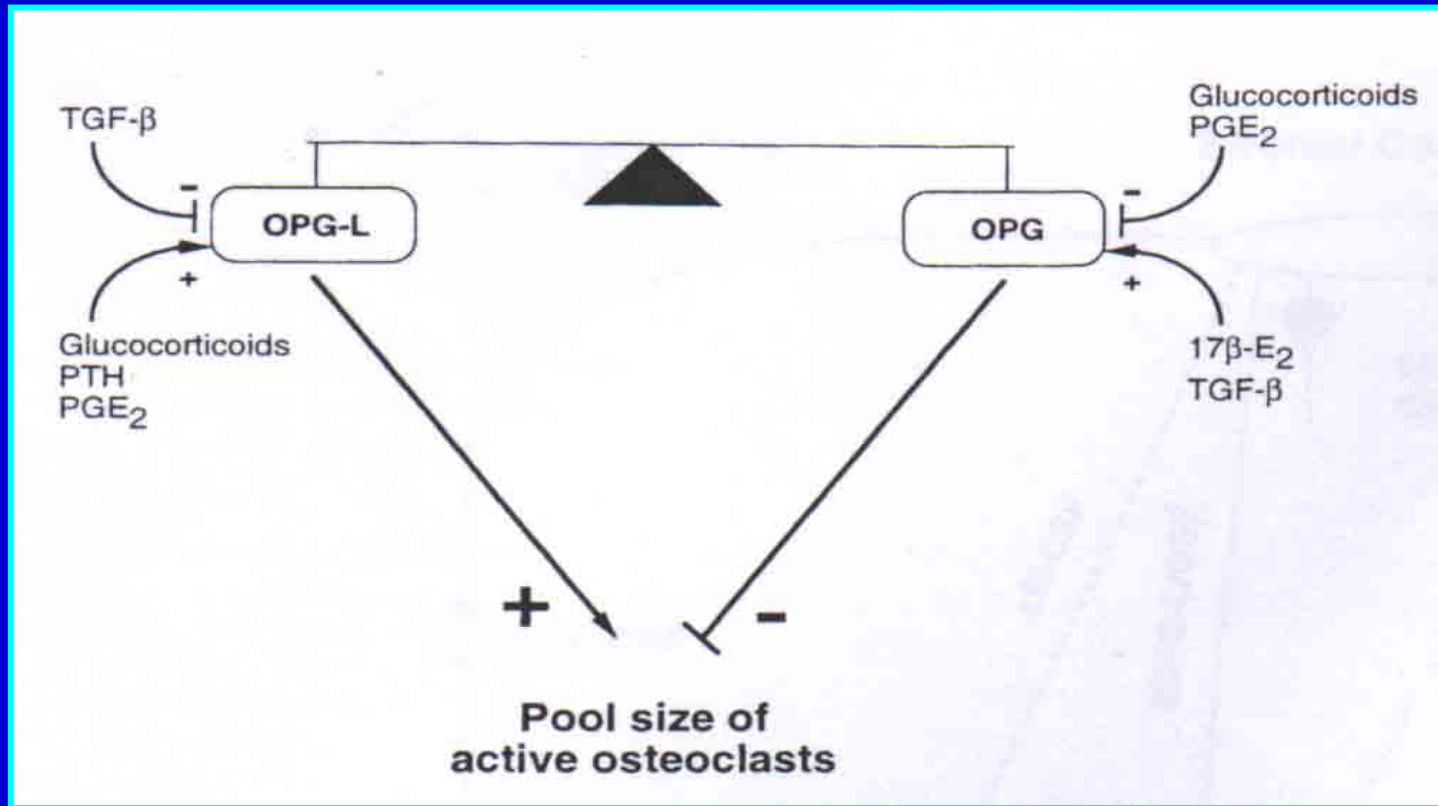
Effetti degli estrogeni sulla funzione osteoclastica



Regulation of osteoclastogenesis by the interaction of OPG, OPG-L, and RANK in the bone marrow microenvironment



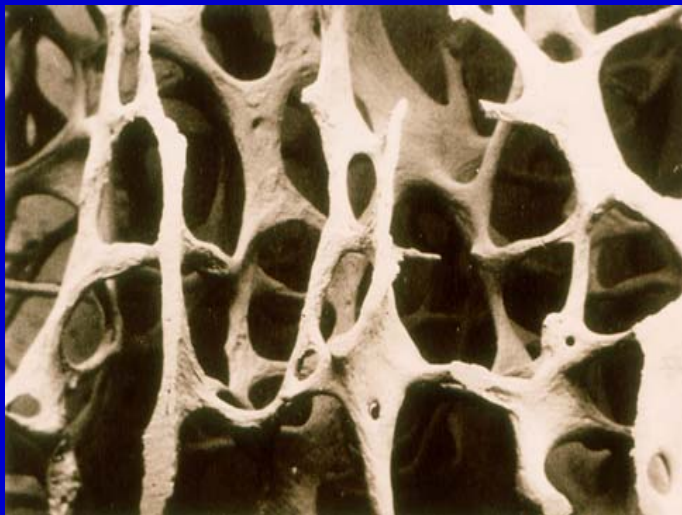
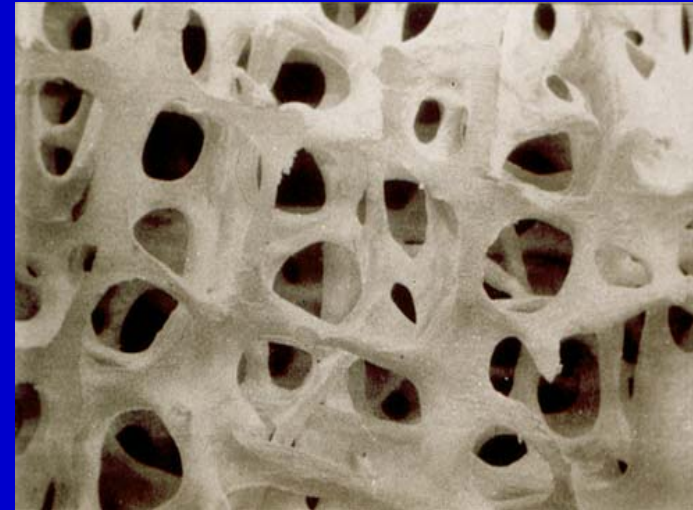
Convergence "hypothesis" for the regulation of osteoclast functions by cytokines



Definizione di osteoporosi

Malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una **ridotta massa ossea** e deterioramento strutturale del tessuto osseo, con conseguente aumento della **fragilità ossea** e suscettibilità alle **fratture**

NIH Consensus Development Conference, 1991



Malattia dello scheletro caratterizzata da una compromissione della **resistenza dell'osso** che predispone ad un elevato rischio di **frattura**

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, 2001

Un nuovo concetto di Osteoporosi

NIH Consensus Statement 2001



1. Turnover osseo
2. Microarchitettura
3. Grado di mineralizzazione
4. Microdanni
5. Proprietà del collagene e della matrice

Osteoporosi: classificazione etiologica

Osteoporosi
primitiva

Involutiva

Idiopatica giovanile
Localizzata

Osteoporosi
secondaria

Malattie endocrine

Malattie genetiche

Ipogonadismo
Ipertiroidismo
Iperparatiroidismo
S. di Cushing
Diabete mellito

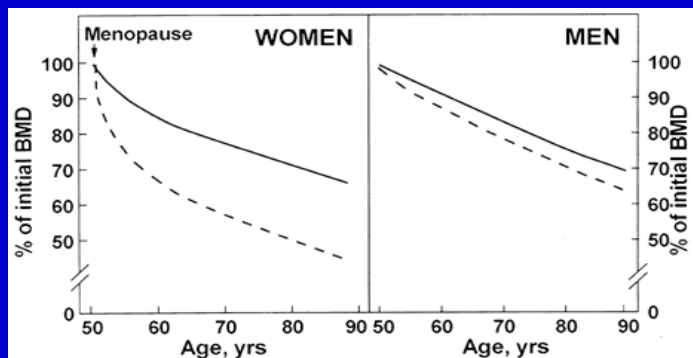
Osteogenesi imperfecta
S. di Marfan
Omocistinuria
Glicogenosi
Altre

Farmaci

Glucocorticoidi
Eparina
Chemioterapici
Analoghi LHRH

Miscellanea

Alcool
Malattie
gastrointestinali
Artrite reumatoide
Mieloma
Altre



Osteoporosi involutiva

Type I

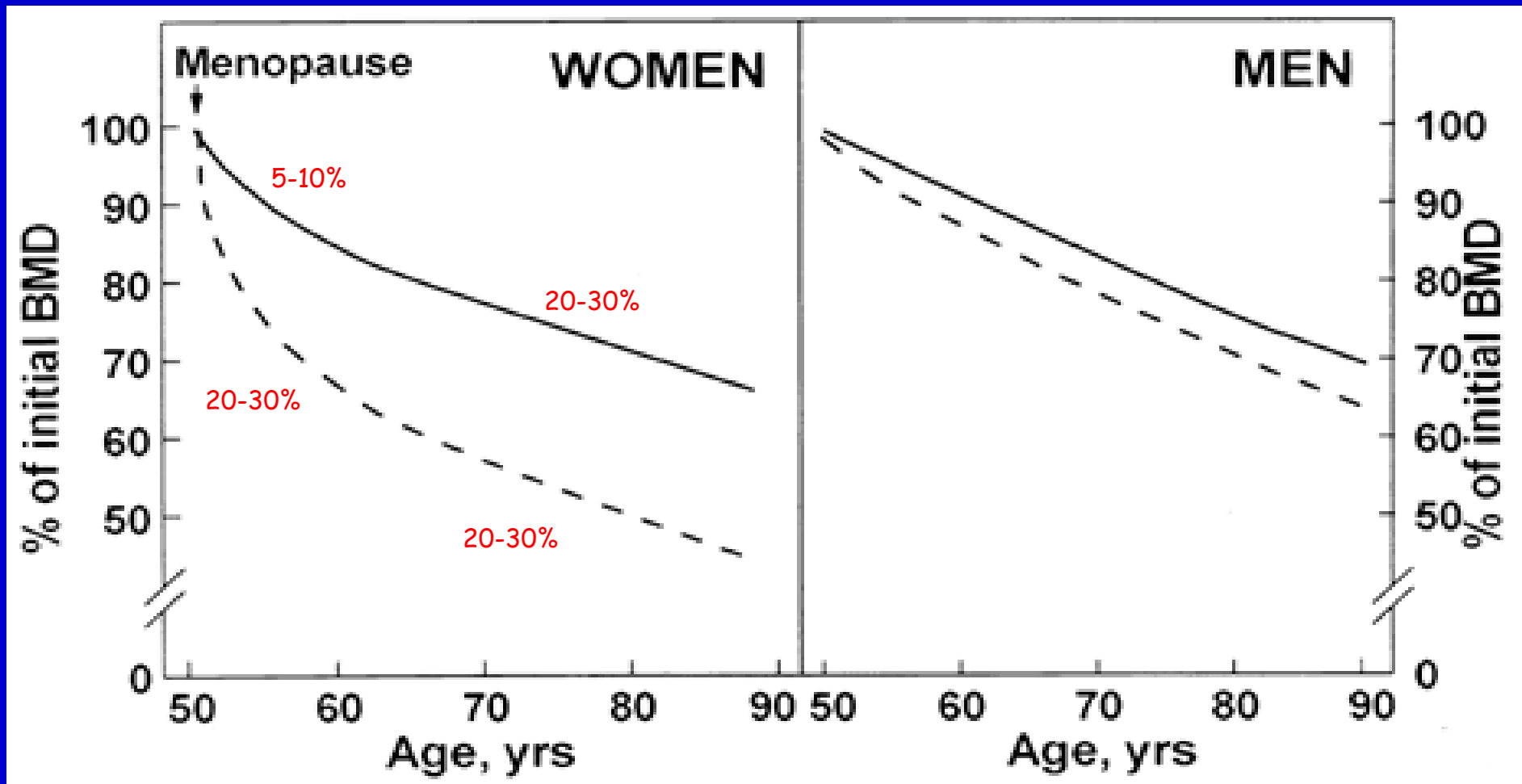
Type II

Età	51-75	> 70
Rapporto F/M	6:1	2:1
Sede della perdita di massa ossea	>> trabecolare	Trabecolare e corticale
Velocità di perdita	Accelerata	Lenta
Siti principali di frattura	Vertebre	Vertebre e femore
Funzione paratiroidea		
Effetti degli estrogeni	Ridotta	Aumentata
Cause principali	>> scheletrici	>> extrascheletrici
	Menopausa e fattori individuali predisponenti	Fattori correlati all'età ed effetti tardivi della carenza estrogenica

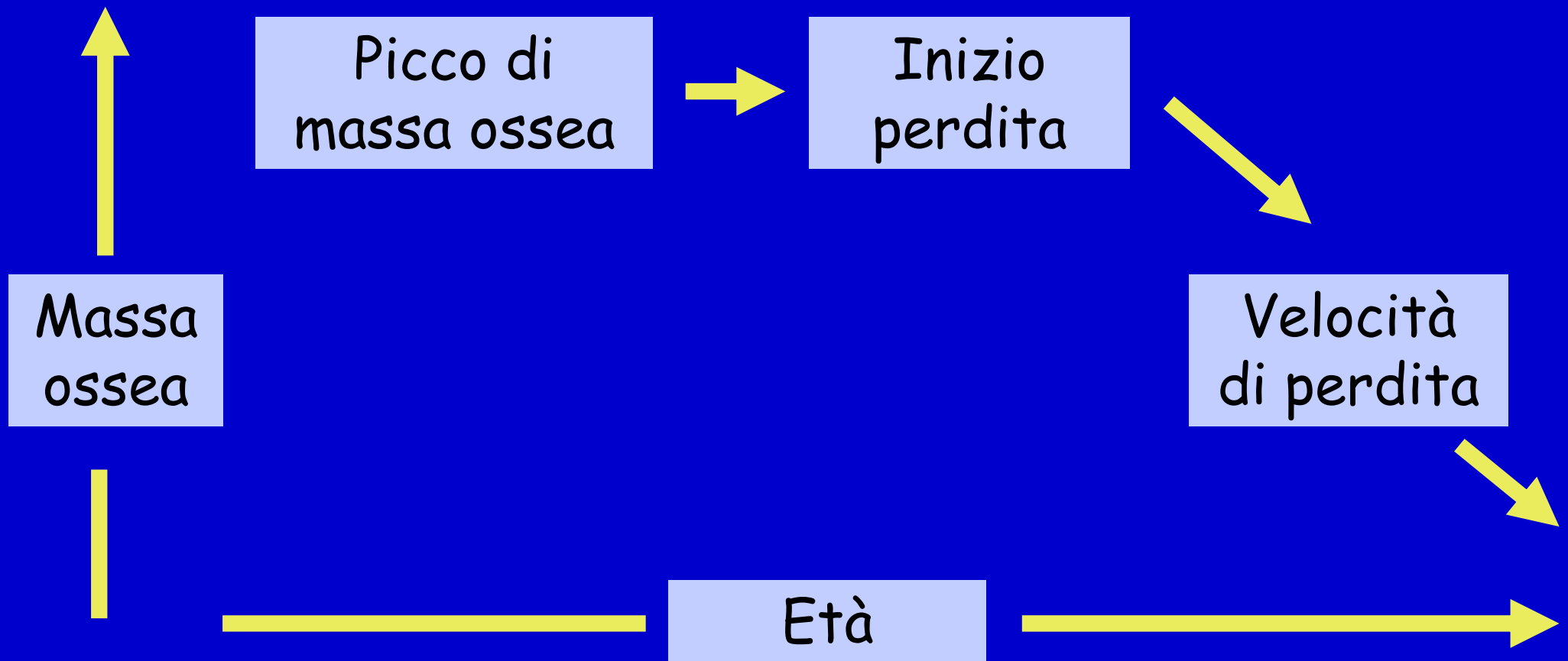
Modifiche della massa ossea dopo 50 anni

Osso trabecolare - - - - -

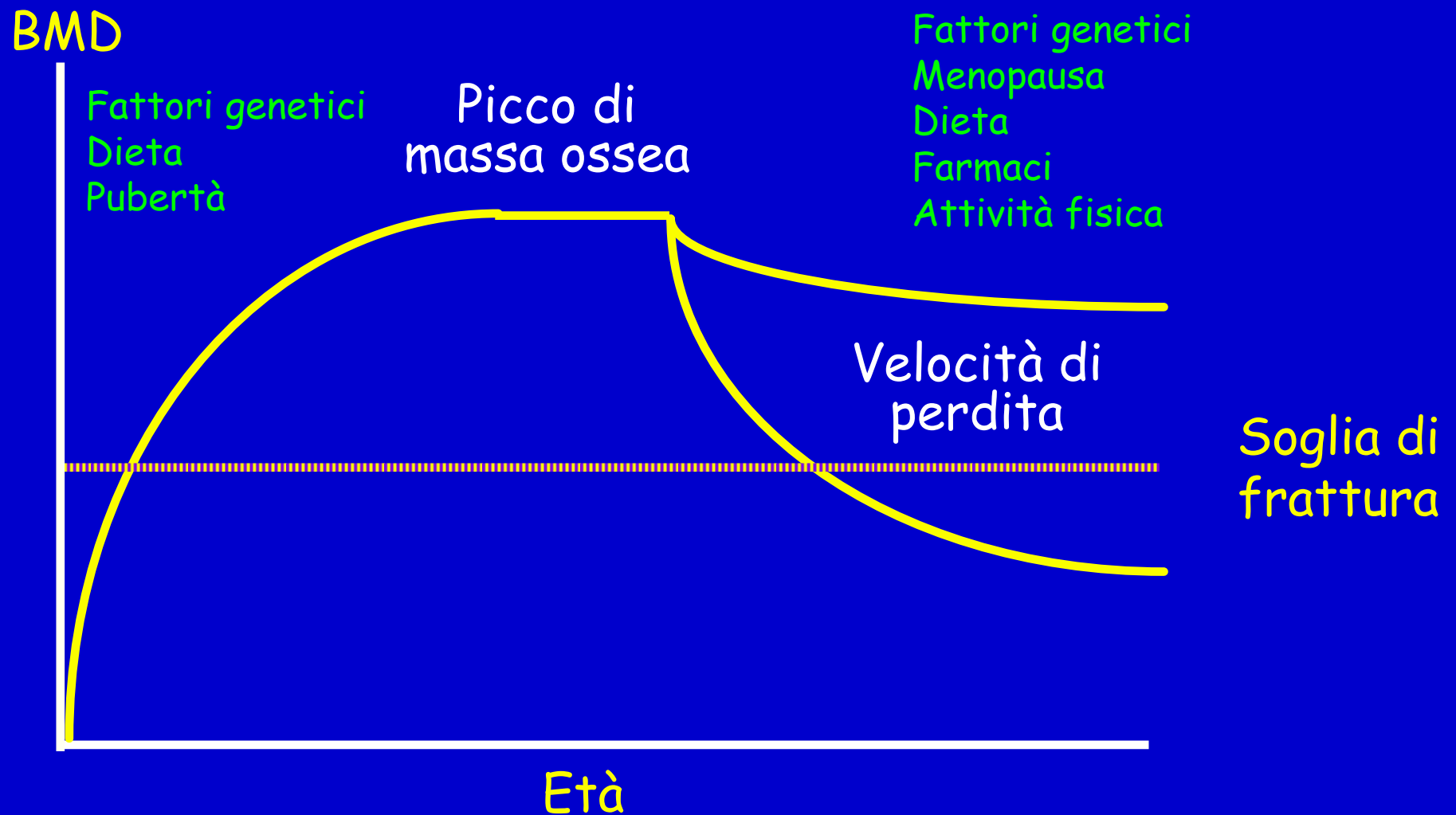
Osso corticale ———



Massa ossea ed età

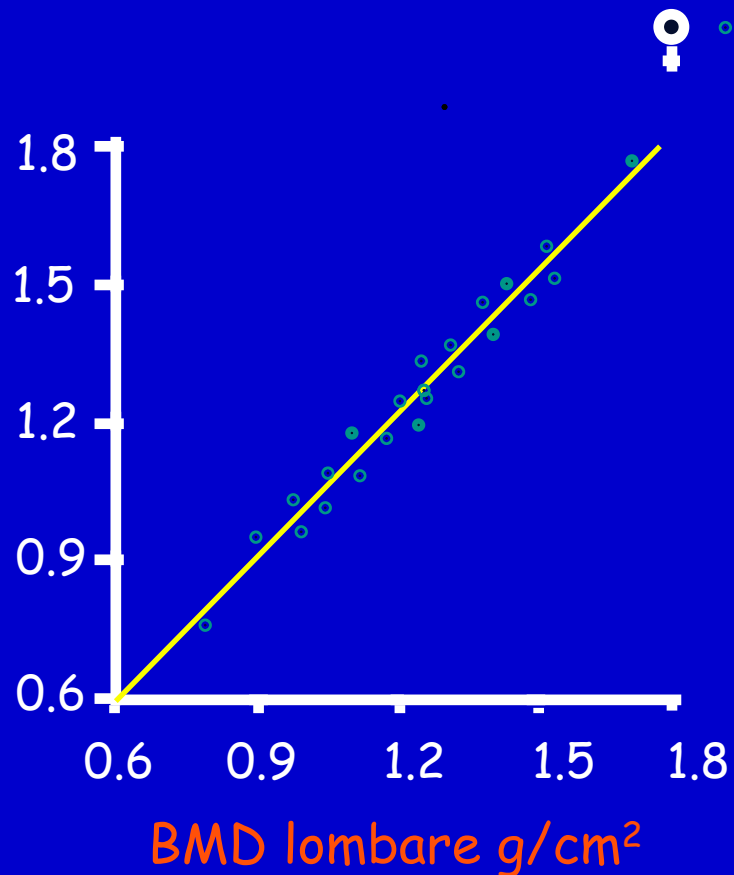


Massa ossea ed età

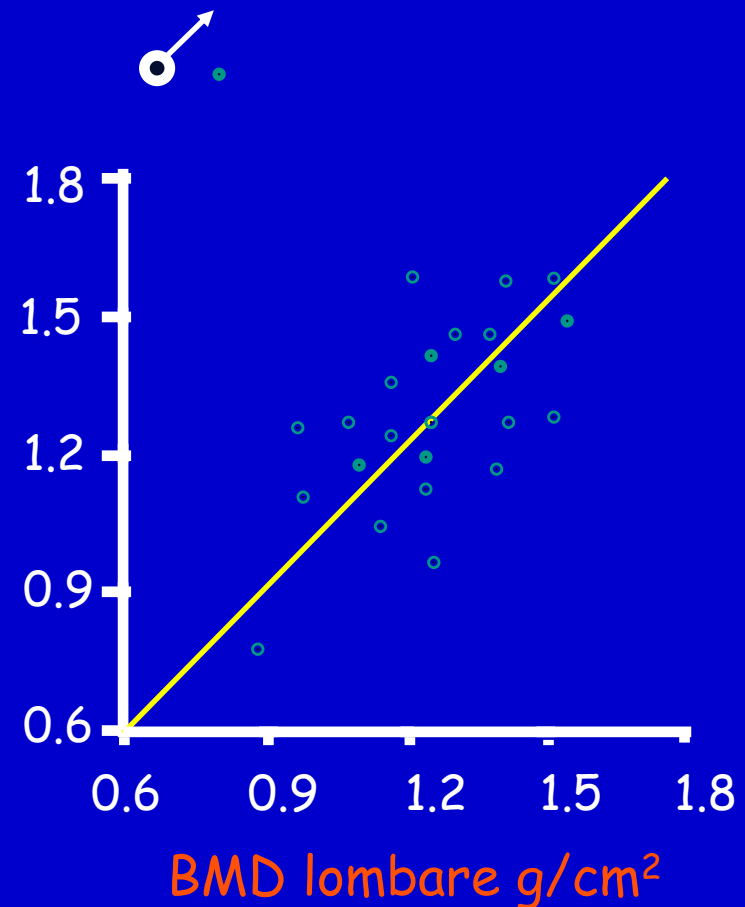


Densitometria ossea lombare in gemelli

Monozigotici

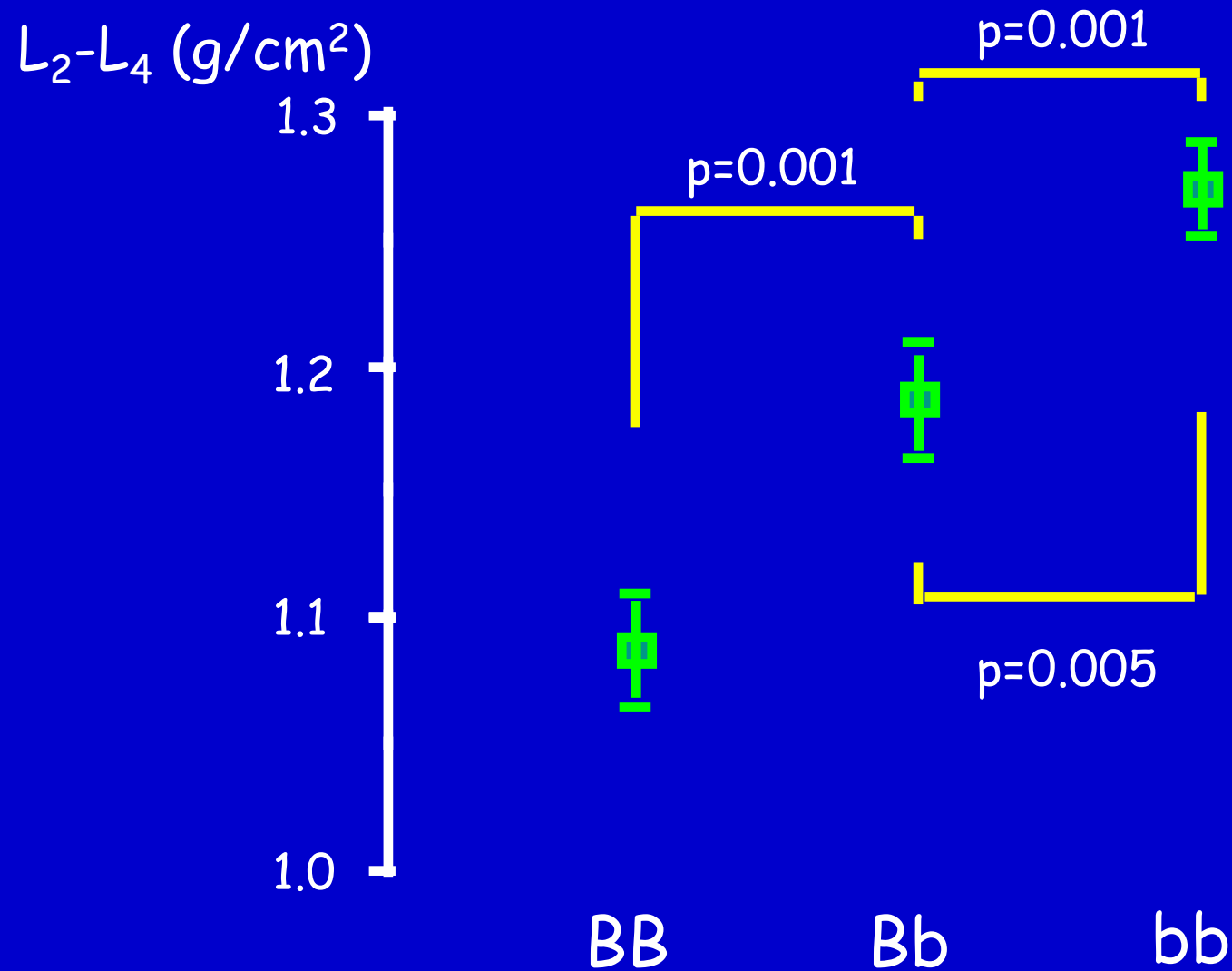


Dizigotici



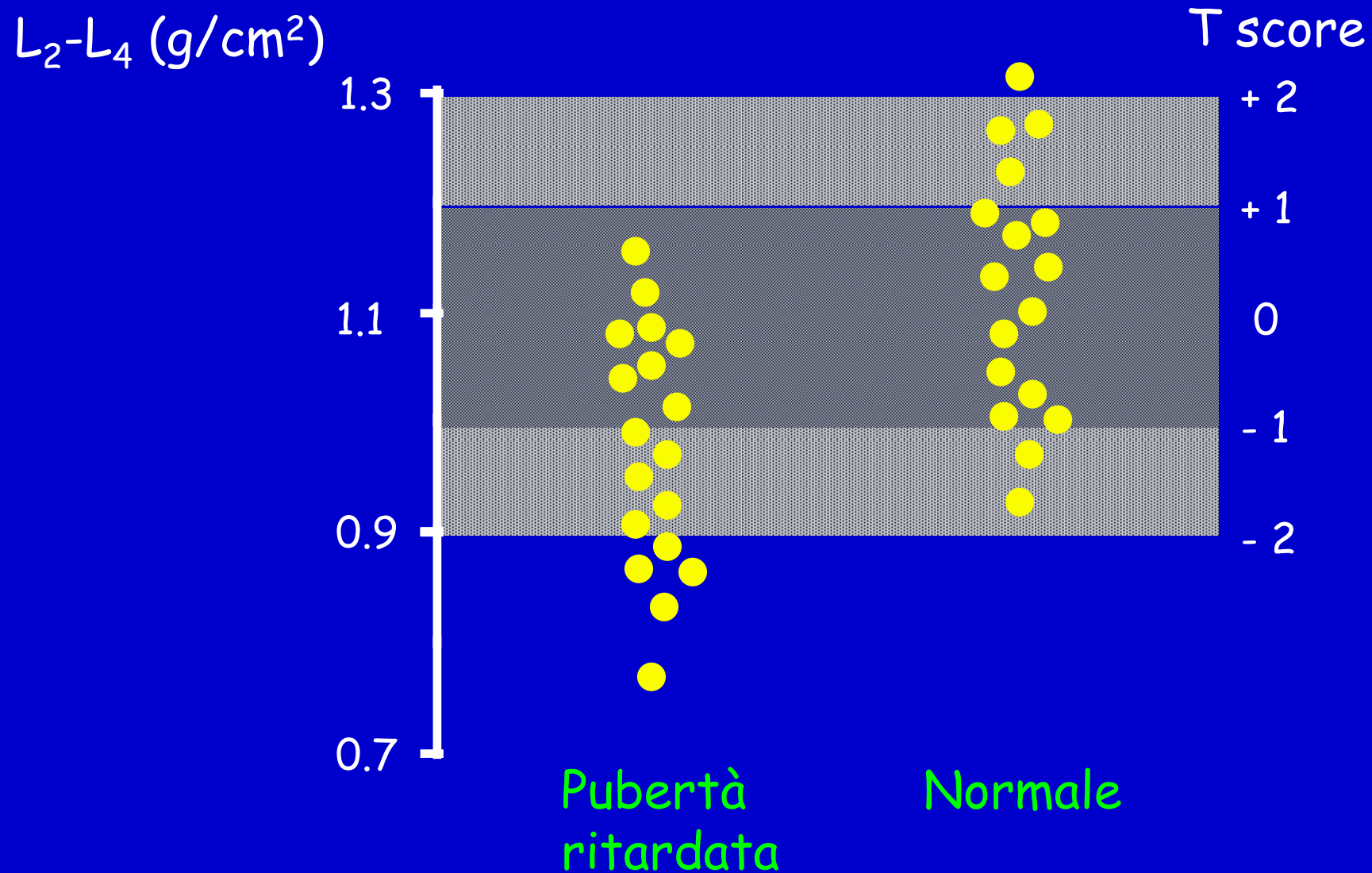
(Morrison, 1994)

Alleli del recettore Vit D e massa ossea



(Morrison, 1994)

Pubertà e massa ossea



(Finkelstein et al, 1992)

Fattori che influenzano la massa ossea

Picco di massa ossea

- ☞ potenziale genetico
- ☞ fattori ambientali
 - attività fisica
 - dieta
 - ormoni sessuali

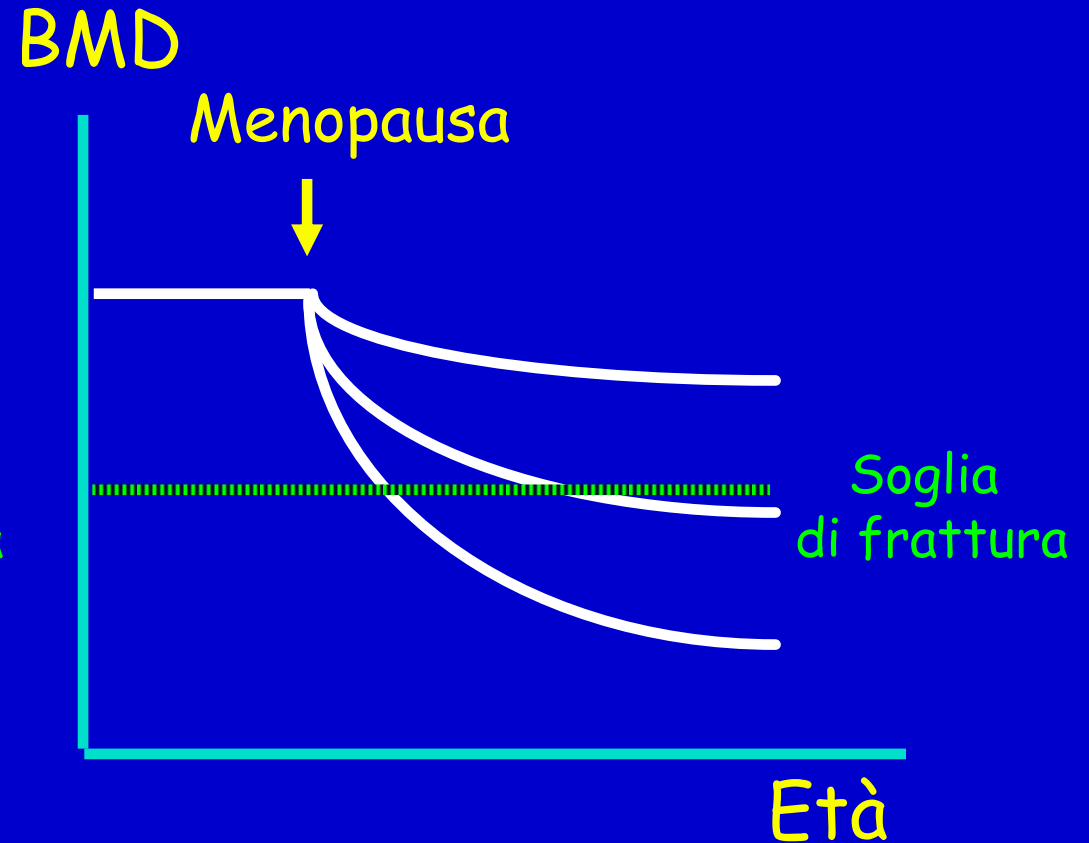
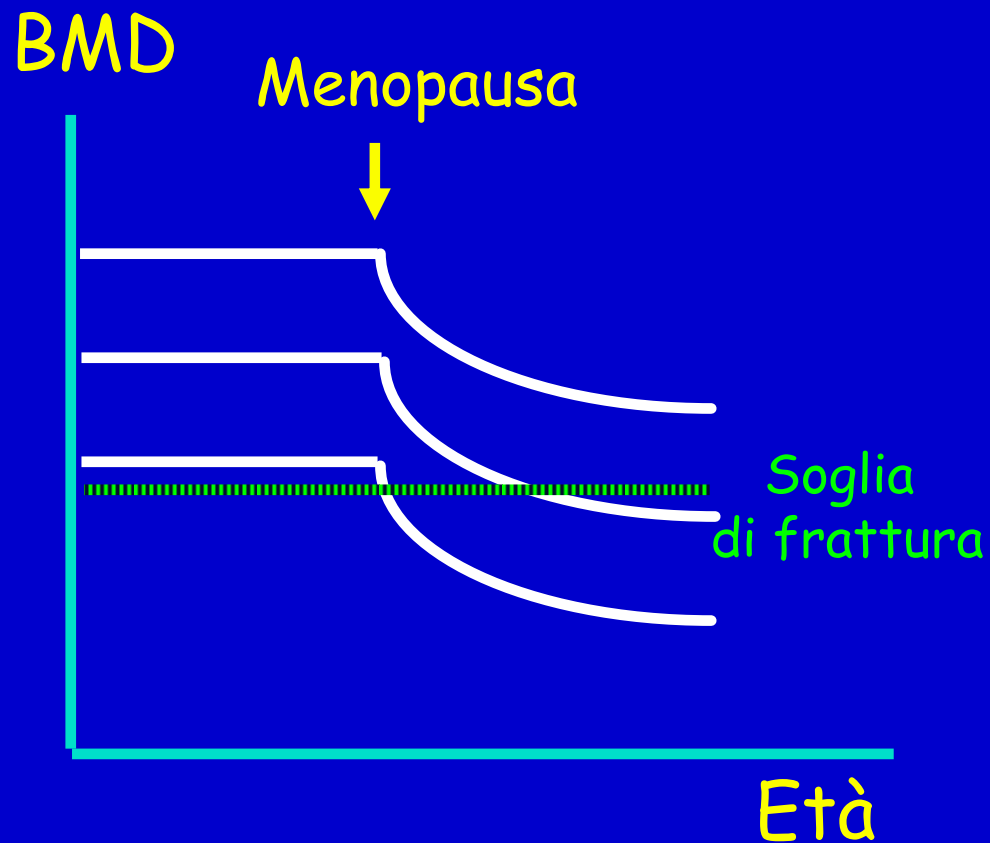
Inizio della perdita

- ☞ età-dipendente: dopo 40 anni
- ☞ menopausa
- ☞ fattori sporadici
 - malattie
 - terapie

Velocità di perdita

- ☞ bassi livelli estrogenici
- ☞ ridotta attività fisica
- ☞ dieta
- ☞ terapia corticosteroidea

Perdita di massa ossea dopo la menopausa



Osteoporosi: rilevante problema di salute pubblica

Osteoporosis: Beyond Vertebral Fractures

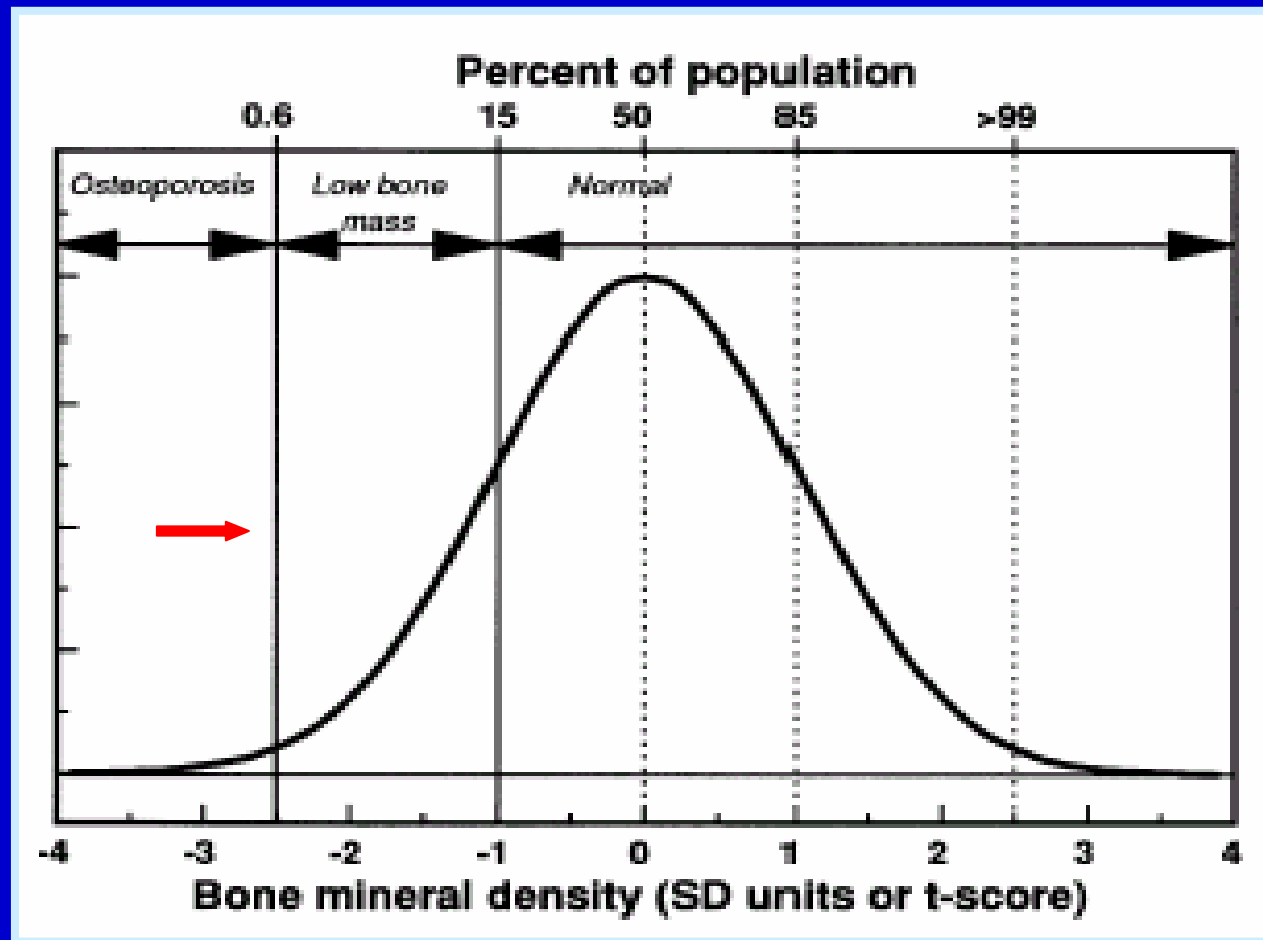


- ✓ Quale è la frequenza dell'osteoporosi e delle fratture da fragilità?
- ✓ Quale è l'impatto dell'osteoporosi a livello individuale e sociale?
- ✓ Esistono terapie efficaci?

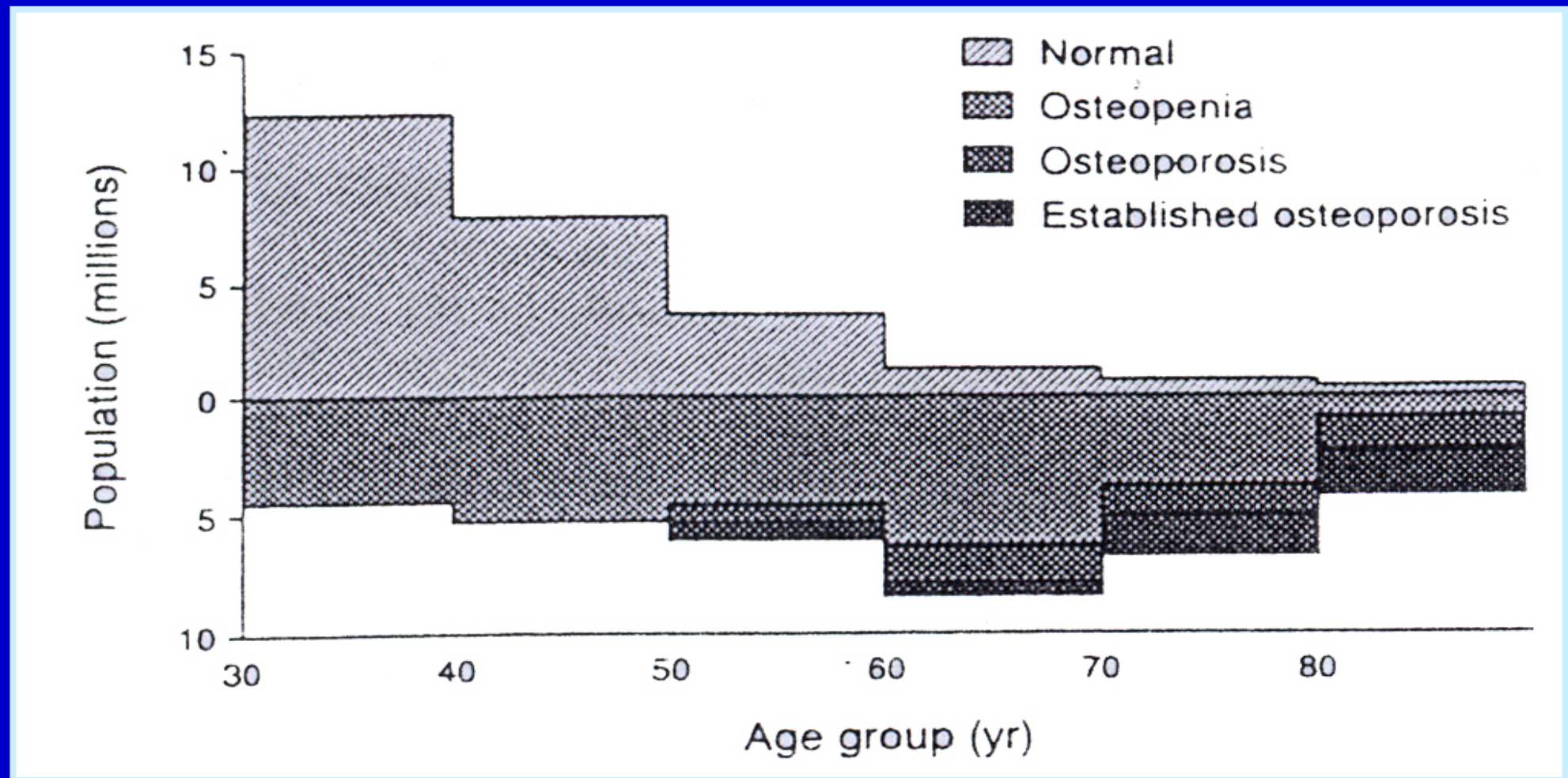
Quale è la frequenza dell'osteoporosi e
delle fratture da fragilità?

www.fisiokinesiterapia.biz

Soglia diagnostica basata sulla misura della BMD nelle donne giovani sane



Prevalenza dell'osteoporosi negli Stati Uniti

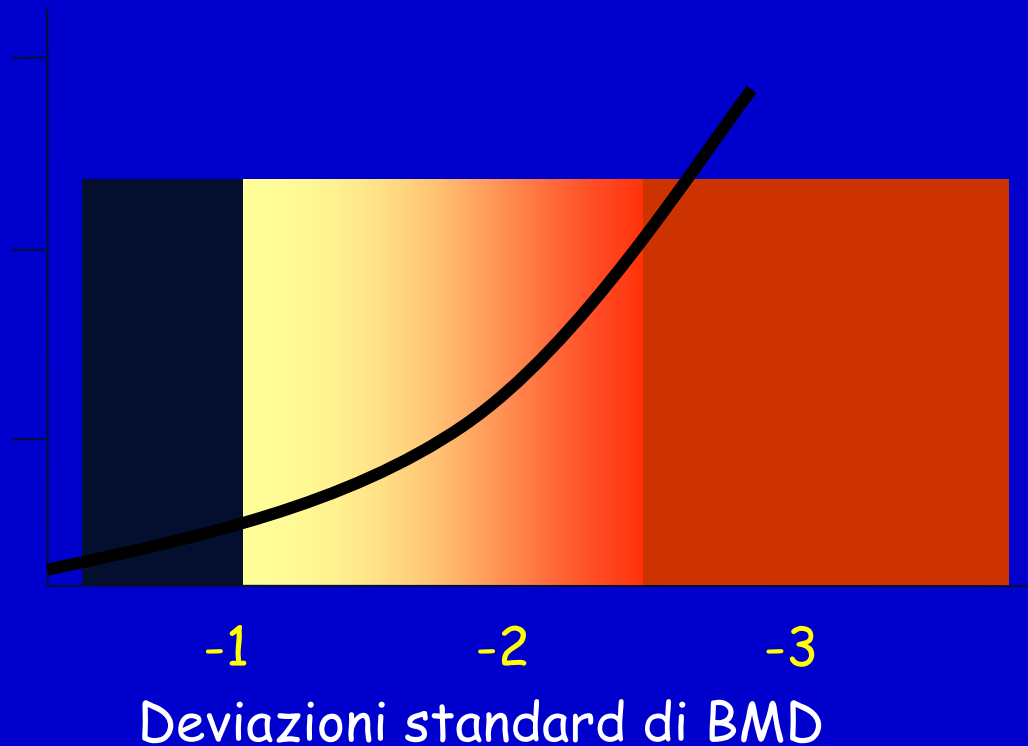


16.800.000 (54%) delle donne in età postmenopausale ha osteopenia
9.400.000 (30%) delle donne in età postmenopausale ha osteoporosi

Melton LJ et al. JBMR 1995

Osteoporosi e rischio di frattura

RR di frattura



Ridotta BMD

frattura

ipertensione

ictus

ipercolesterolemia

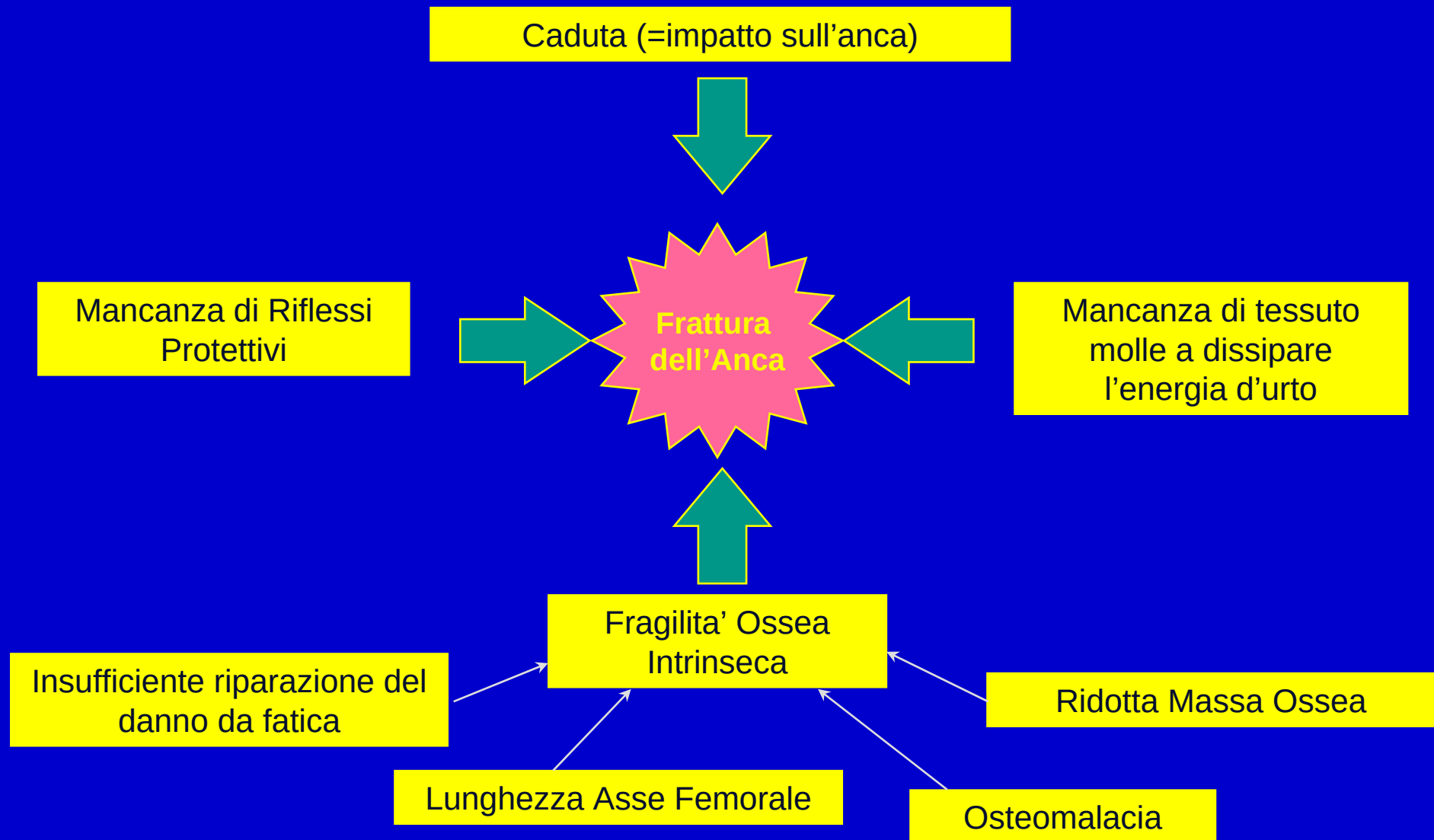
infarto

Relazione tra rischio di frattura e riduzione della massa ossea (-1DS) nella donna

<i>Sede di misura</i>	<i>Sede della frattura</i>		
	<i>Avambraccio</i>	<i>Femore</i>	<i>Vertebre</i>
<i>Avambraccio</i>	1,8	1,6	1,6
<i>Collo del femore</i>	1,6	2,6	1,9
<i>Colonna lombare</i>	1,6	1,3	2,0

Black D. et al., JBMR 1992	Cummings S.R. et al., Lancet 1993	Osteoporosis Int 1998
-------------------------------	--------------------------------------	--------------------------

Patogenesi delle Fratture dell'Anca



Fratture Osteoporotiche

12% all'età di 65
aa

5% all'età di
65 aa



L'osteoporosi è un rilevante problema di salute

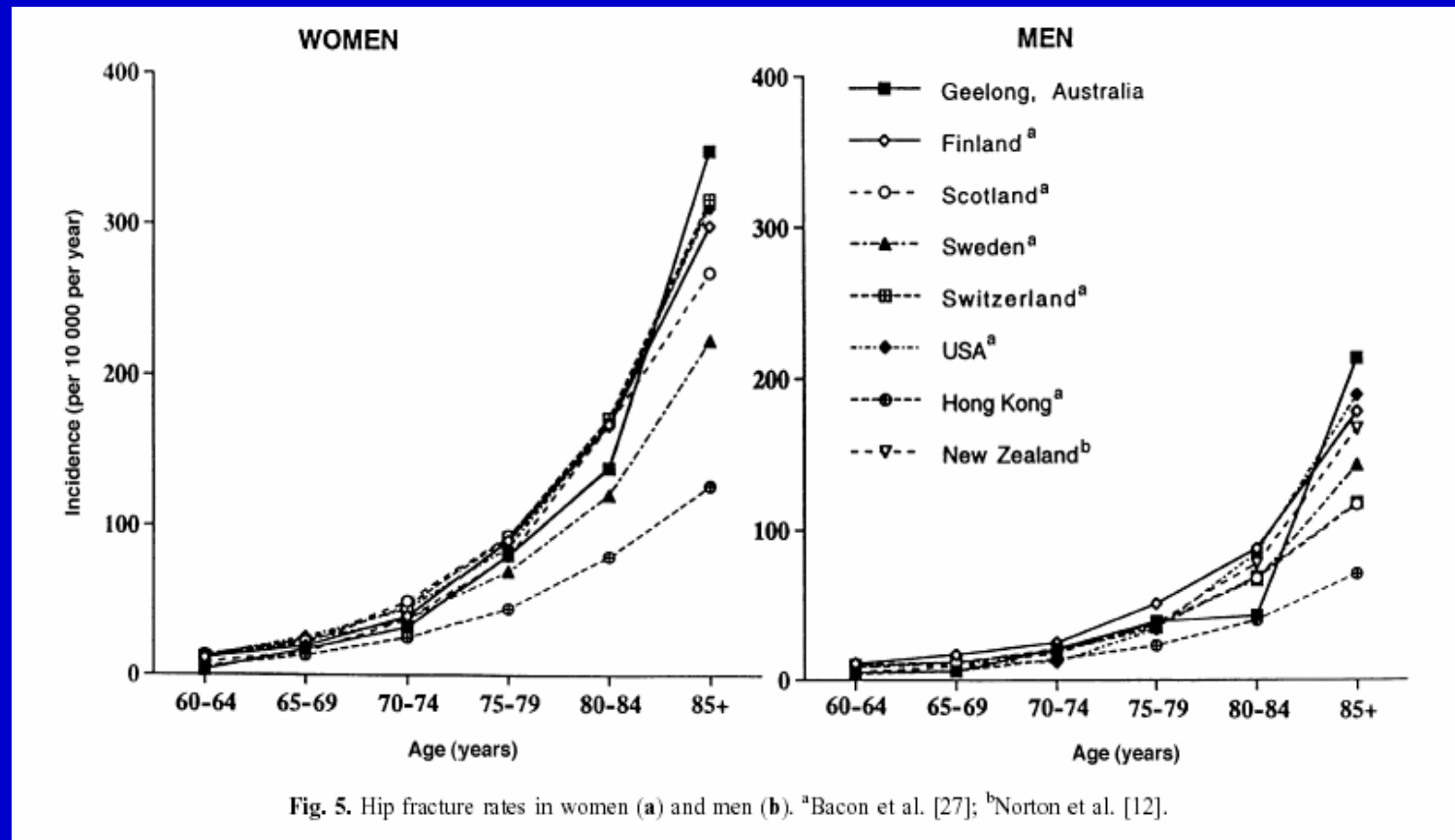
Si stima che circa il 50% delle donne ed il 15-30% degli uomini presenterà una frattura osteoporotica durante la vita

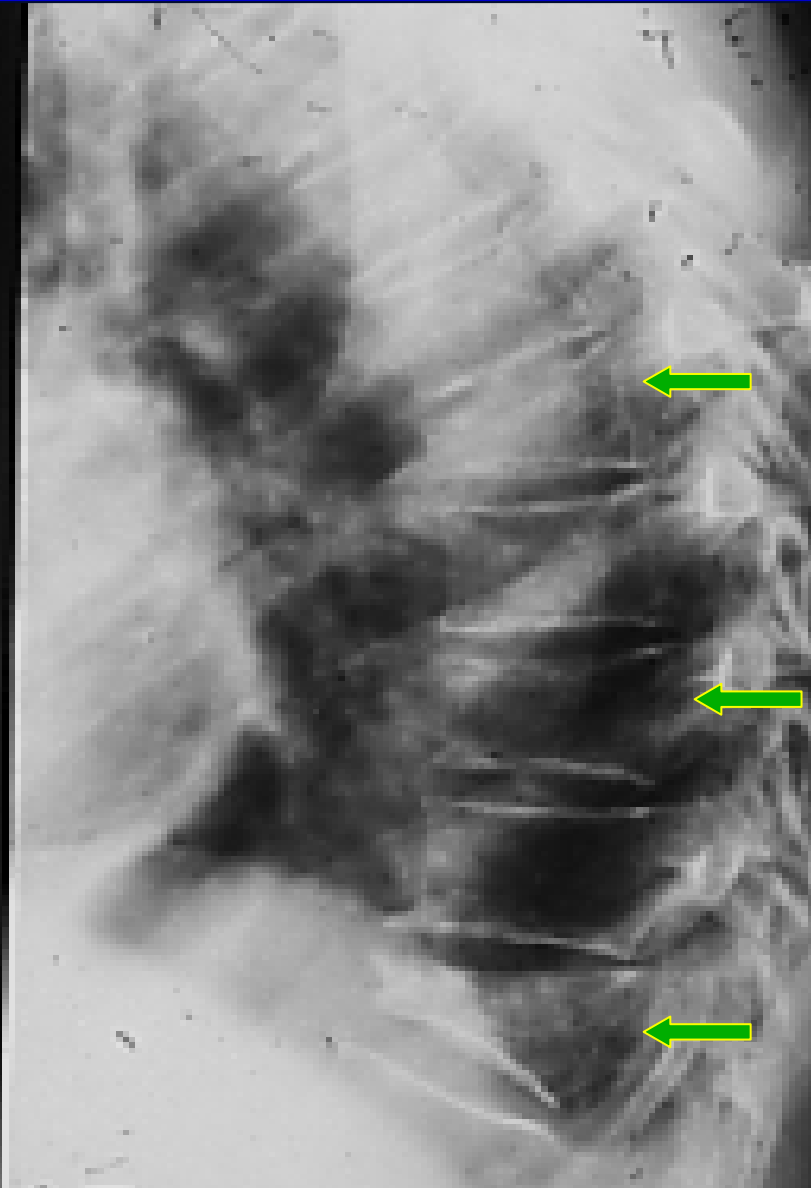
Rischio di frattura nella vita residua in donne ed uomini di 50 anni in USA

Sede di frattura	Uomini (%)	Donne (%)
Femore prossimale	6.0	17.5
Vertebre*	5.0	15.6
Avambraccio distale	2.5	16.0
Qualsiasi sede	13.1	37.9

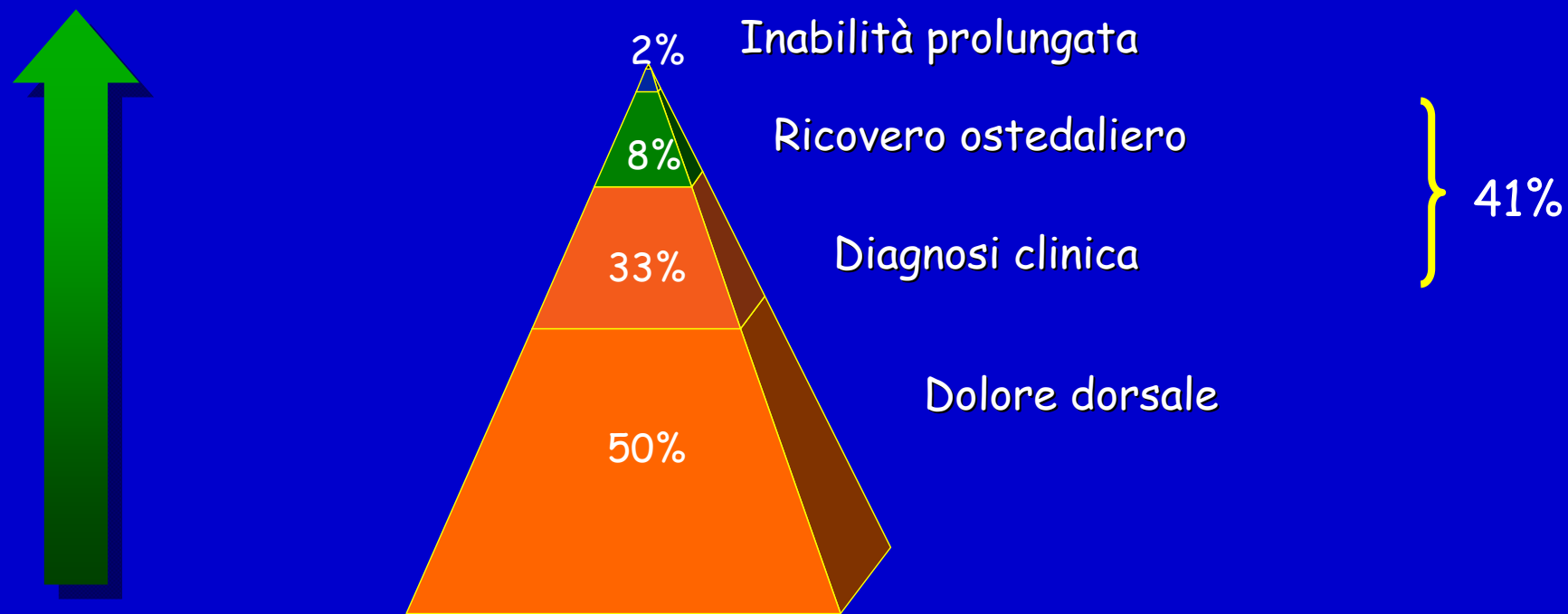
* Con diagnosi clinica

Incidenza delle fratture di femore in varie nazioni





Conseguenze cliniche delle fratture vertebrali

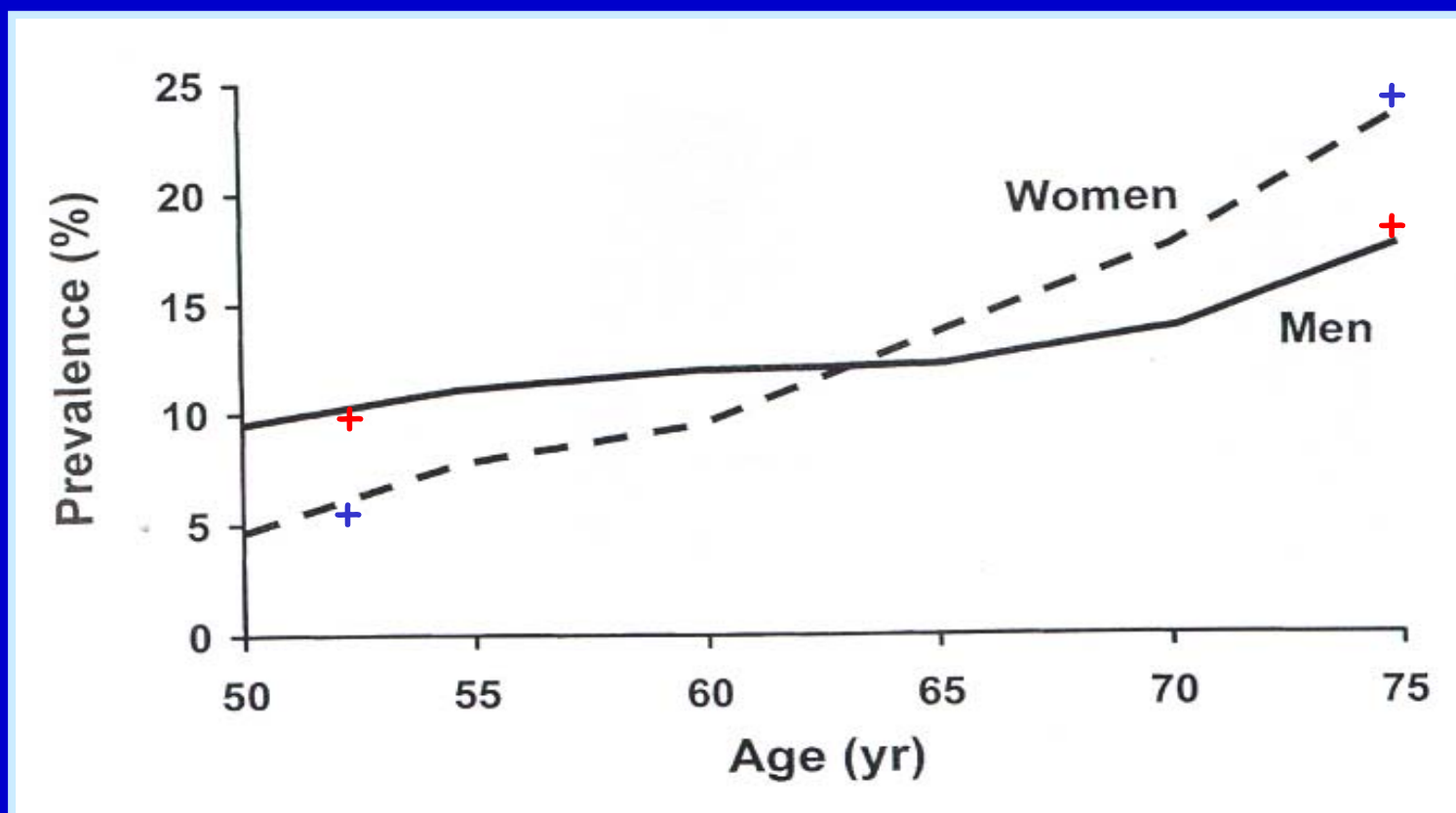


Una deformità vertebrale evidente nella radiografia

- ✓ Spesso non è menzionata nel referto
- ✓ Raramente è menzionata nelle relazioni cliniche
- ✓ Non sempre è seguita da una corretta terapia

Prevalenza delle deformità vertebrali: The European Vertebral Osteoporosis Study

- ✓ 15.570 donne ed uomini (età 50-79 aa) selezionati da registri di popolazione in 36 nazioni Europee
- ✓ La prevalenza globale di deformità vertebrali era del 12%

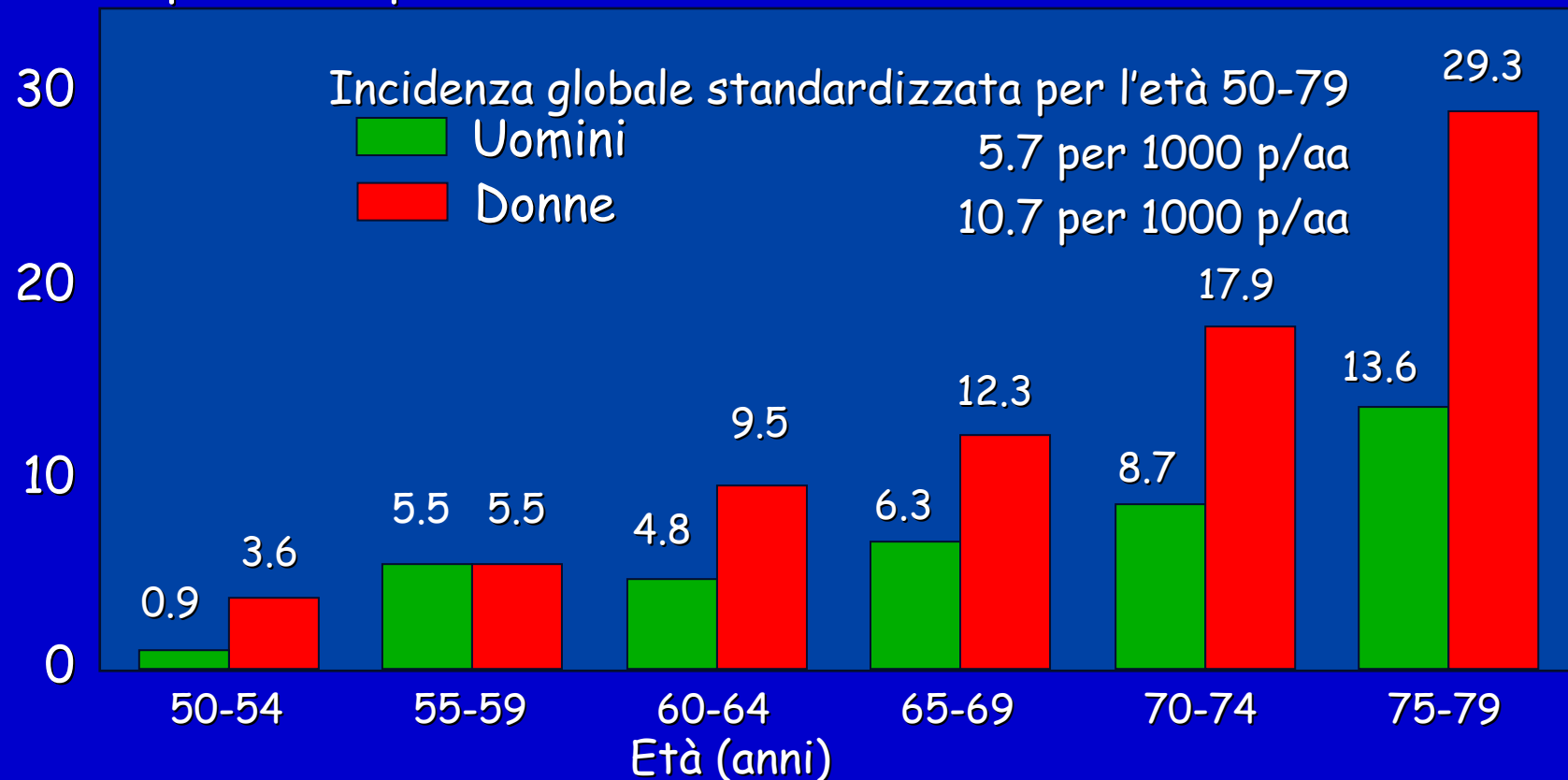


O' Neill et al., 1996

Incidenza di fratture vertebrali in uomini e donne europei

Studio EPOS (European Prospective Osteoporosis Study)

Incidenza per 1000 persone-anno





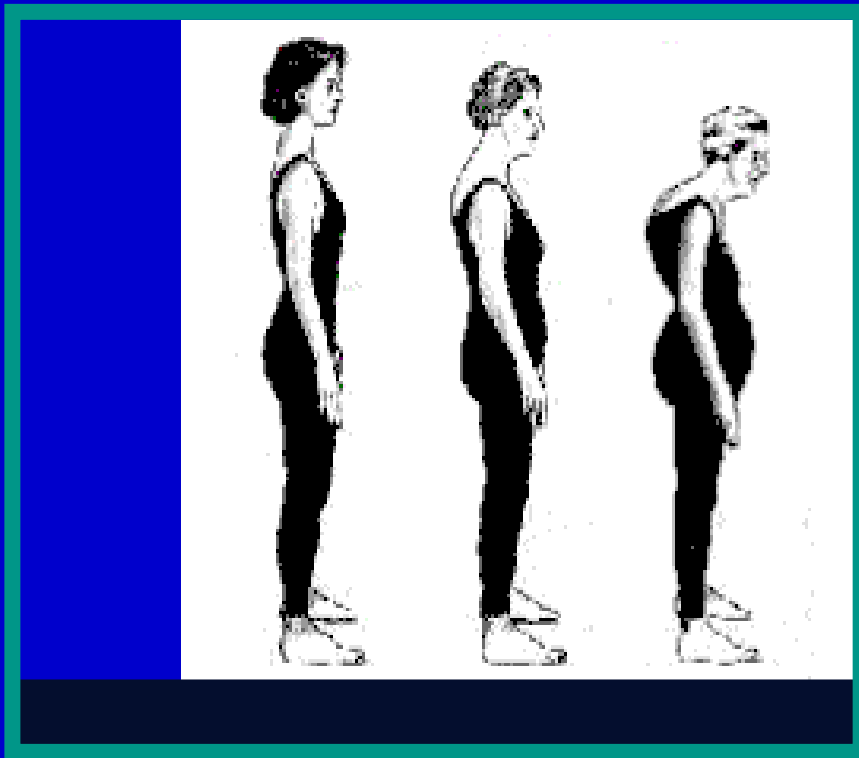
Quale è l'impatto dell'osteoporosi a livello individuale e sociale?



Principali cause di invalidità

- Malattie Cardiovascolari
- Diabete
- Artrite/Artrosi
- Deficit visivi e uditivi
- Disturbi cognitivi
- Osteoporosi e fratture

Conseguenze delle fratture vertebrali



- Cifosi
- Perdita di altezza
- Protrusione dell'addome
- Ridotta capacità polmonare
- Esofagite da reflusso

Conseguenze di una frattura di femore

Prima della frattura	Dopo la frattura		
	Indipendente	Dipendente	Inabile
Indipendente	74%	18%	8%
Dipendente	-	50%	50%
Inabile	-	-	100%

Rischio di morte per frattura di femore vs altre patologie nel sesso femminile

- Una donna di 50 anni presenta un *lifetime risk* di morire di frattura di femore uguale a quello per cancro alla mammella e superiore a quello per cancro endometriale
 - Frattura di femore: 2.8%
 - Cancro alla mammella: 2.8%
 - Cancro dell'endometrio: 0.7%

Fratture osteoporotiche e mortalità

- ✓ L'effetto della frattura osteoporotica sulla mortalità varia in rapporto al tipo di frattura
- ✓ **Fratture di femore**
 - ✓ Le fratture di femore sono le più gravi, con una riduzione dell'aspettativa di vita del 12-20%
 - ✓ La mortalità relativa è aumentata di 1.2-2.4 volte
 - ✓ Il rischio di morte è aumentato di circa 10 volte nelle prime settimane dopo la frattura
 - ✓ La mortalità è maggiore nel sesso maschile ed aumenta con l'età
 - ✓ L'aumentata mortalità è da attribuirsi alla concomitante patologia, che è indipendente dall'osteoporosi
- ✓ **Fratture vertebrali**
 - ✓ La mortalità relativa dopo una frattura vertebrale aumenta 1.2-1.9 volte, ma questo aumento si osserva più tardivamente rispetto a quanto osservato per le fratture di femore

Causes of osteoporosis in men

Hormonal

- Hypogonadism
- Cushing's syndrome
- Hyperthyroidism
- Hyperparathyroidism

Medical/Drug related

- Glucocorticoids
- Anticonvulsant
- Alcohol
- High-dose or long-term chemotherapy

Genetic

- Osteogenesis imperfecta
- Homocystinuria

Gastrointestinal

- Inflammatory bowel diseases
- Malabsorption syndromes
- Primary biliary cirrhosis / sclerosing cholangitis
- Post-gastrectomy

Systemic illnesses

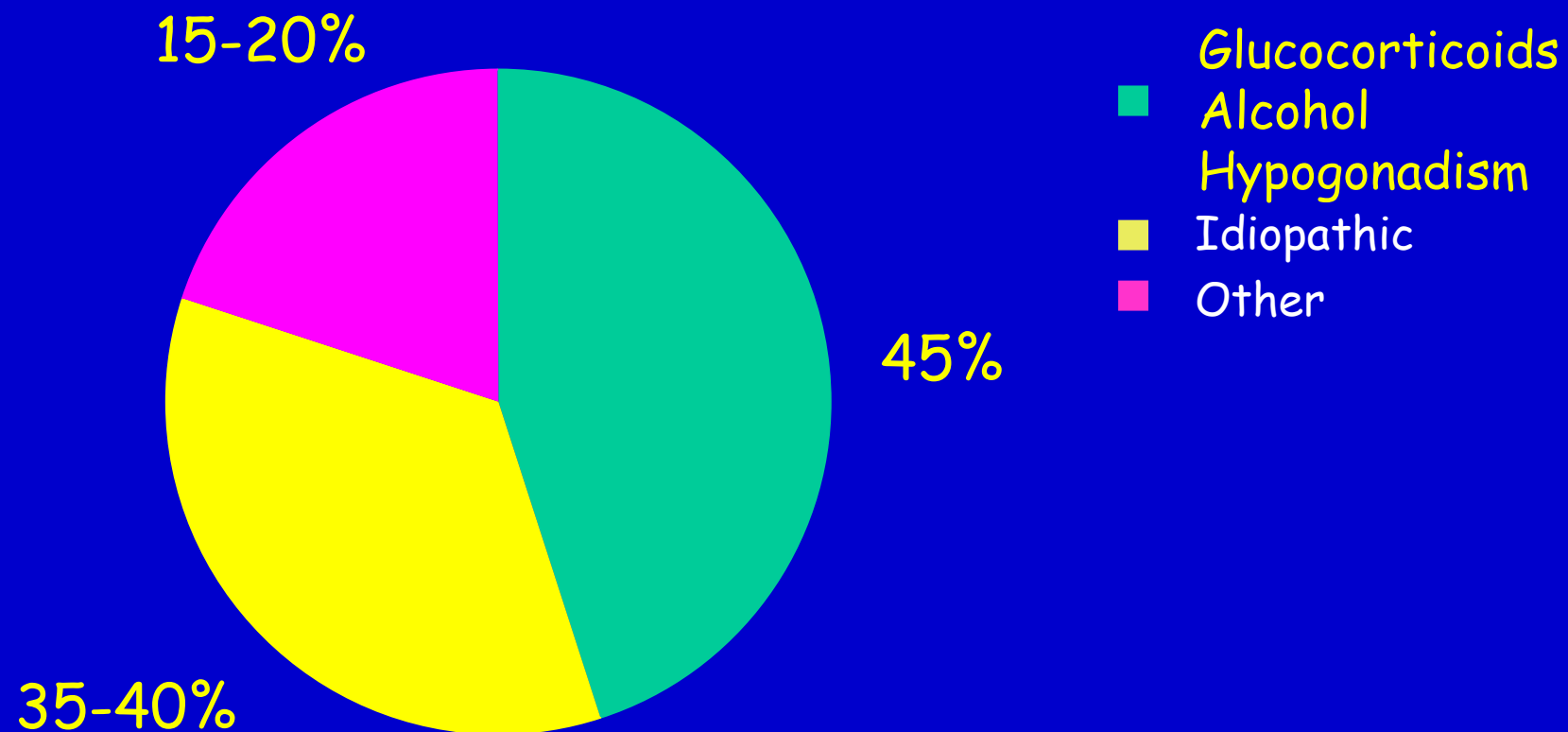
- Mastocytosis
- Rheumatoid arthritis
- Multiple myeloma

Other

- Hypercalciuria

Idiopathic

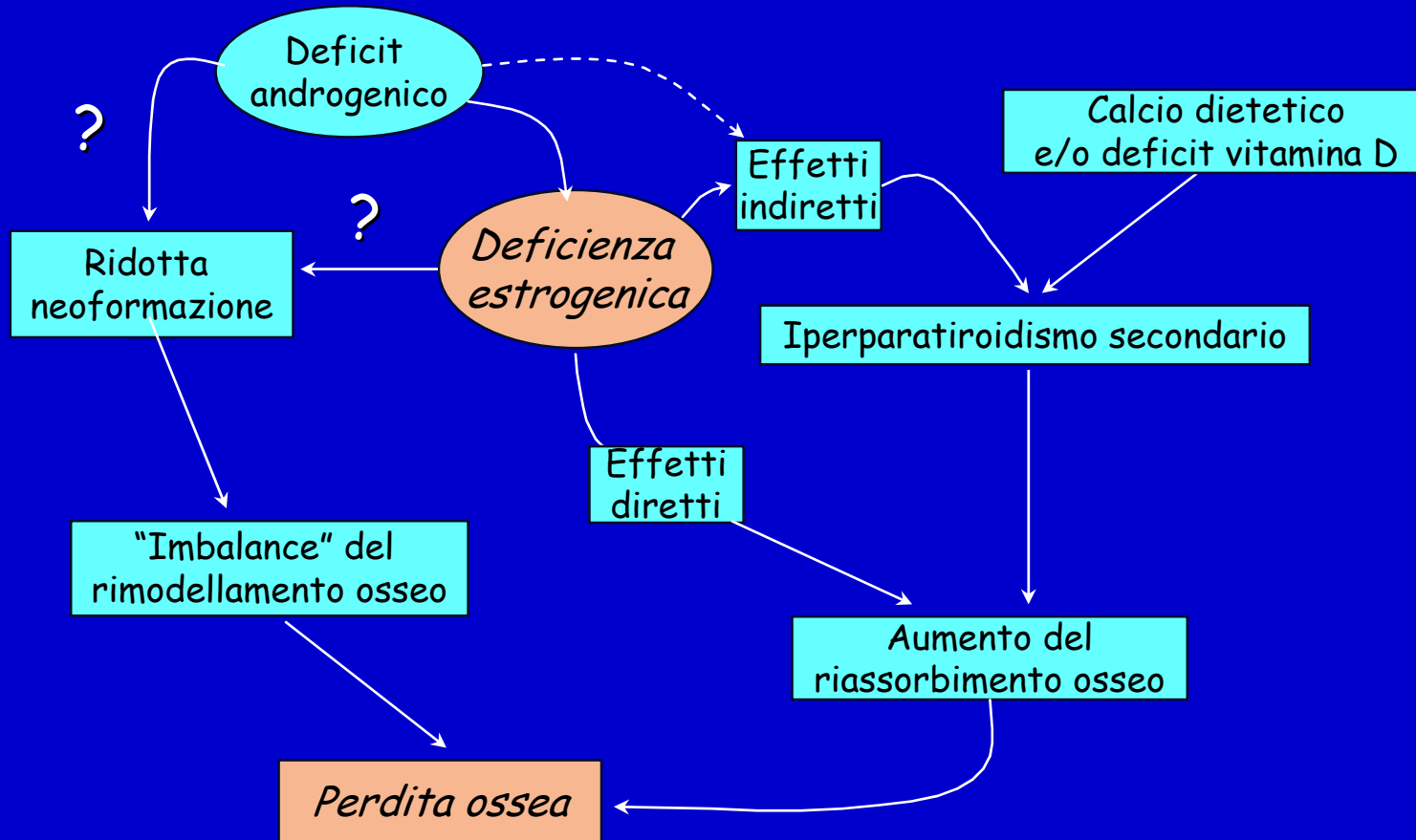
Causes of osteoporosis in men



Relazione fra estrogeni e massa ossea nell'uomo

- I recettori estrogenici sono presenti nelle cellule ossee di entrambi i sessi
- L'osteoporosi è stata riscontrata in uomini affetti da mutazioni genetiche che hanno influenzato i livelli sierici di estrogeni o la loro azione biologica a livello osseo per:
 - deficit di aromatasi
 - alterata espressione dei recettori estrogenici
- Gli estrogeni circolanti nel siero (non i livelli sierici del testosterone), sono positivamente correlati con la densità minerale ossea

Osteoporosi nell'uomo: modello fisiopatologico unitario



Osteoporosi da glucocorticoidi

Comune per dosi > 7.5 mg/die di prednisone
una dose "soglia" minima non è stata ancora
identificata

Dose e tempo-dipendente

Decorso rapido e bifasico (5-15% nei primi 6-12 mesi)

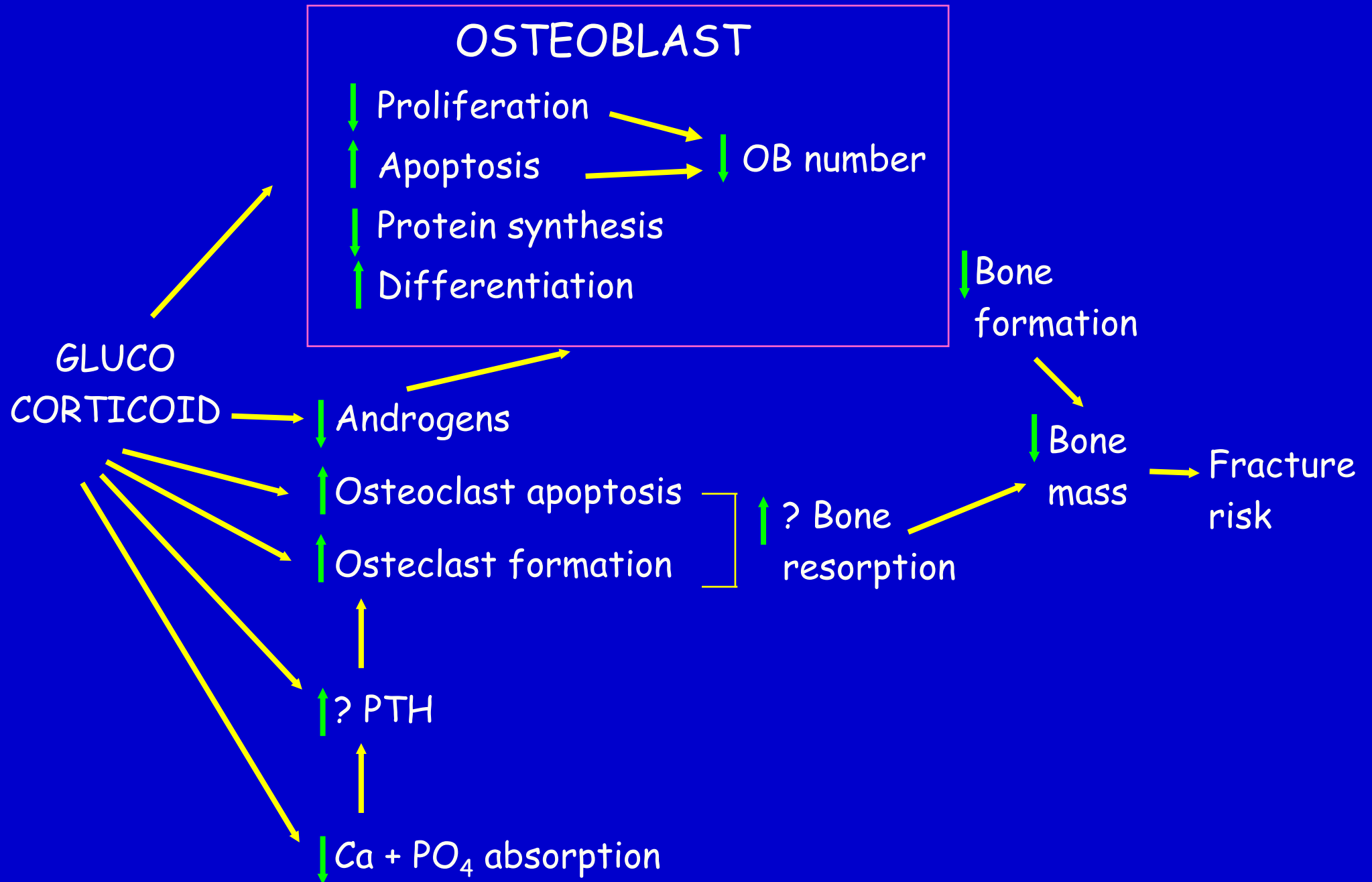
Interessa preferenzialmente l'osso trabecolare

Aspetti morfometrici peculiari:

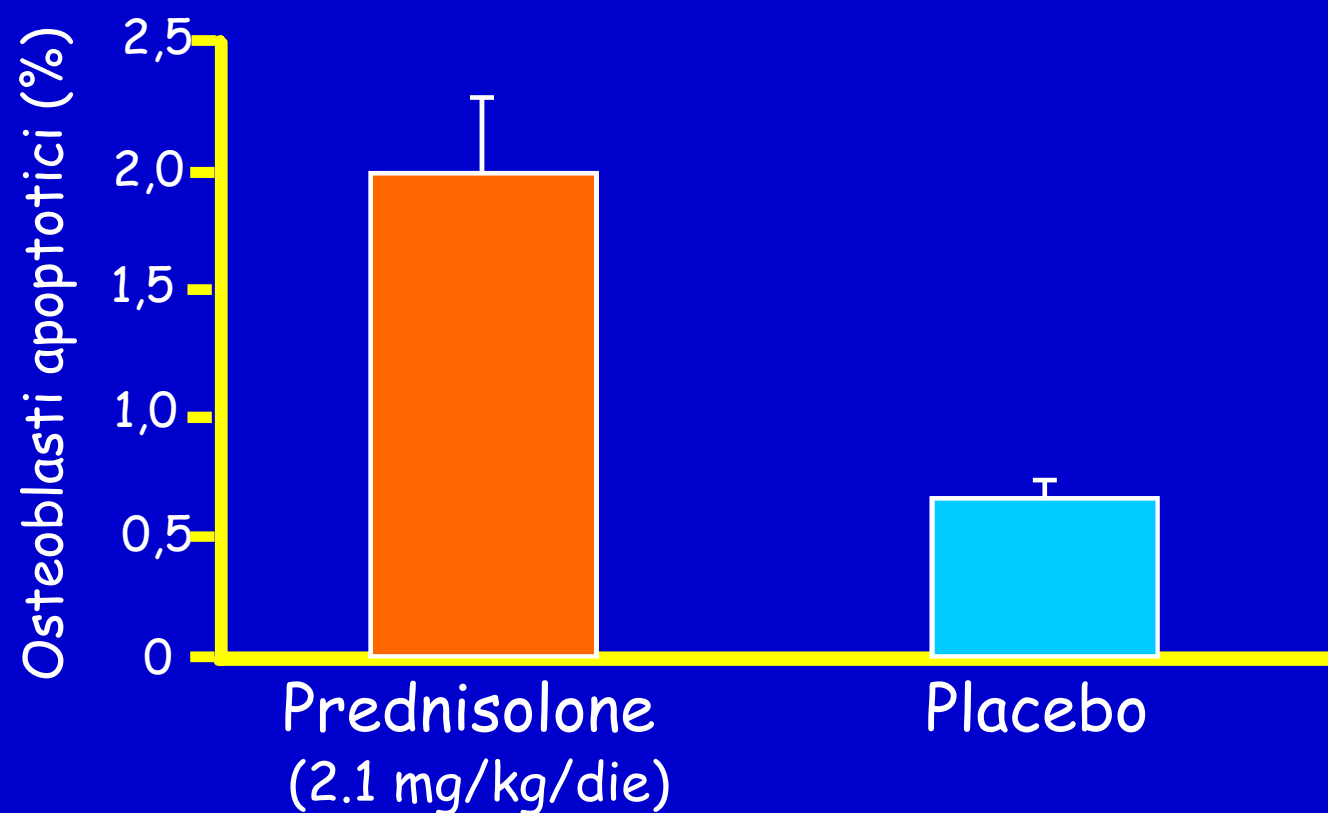
Riduzione, dose-dipendente, del numero, spessore
e connessione delle trabecole

Parzialmente reversibile alla riduzione/sospensione
del trattamento

Patogenesi multifattoriale

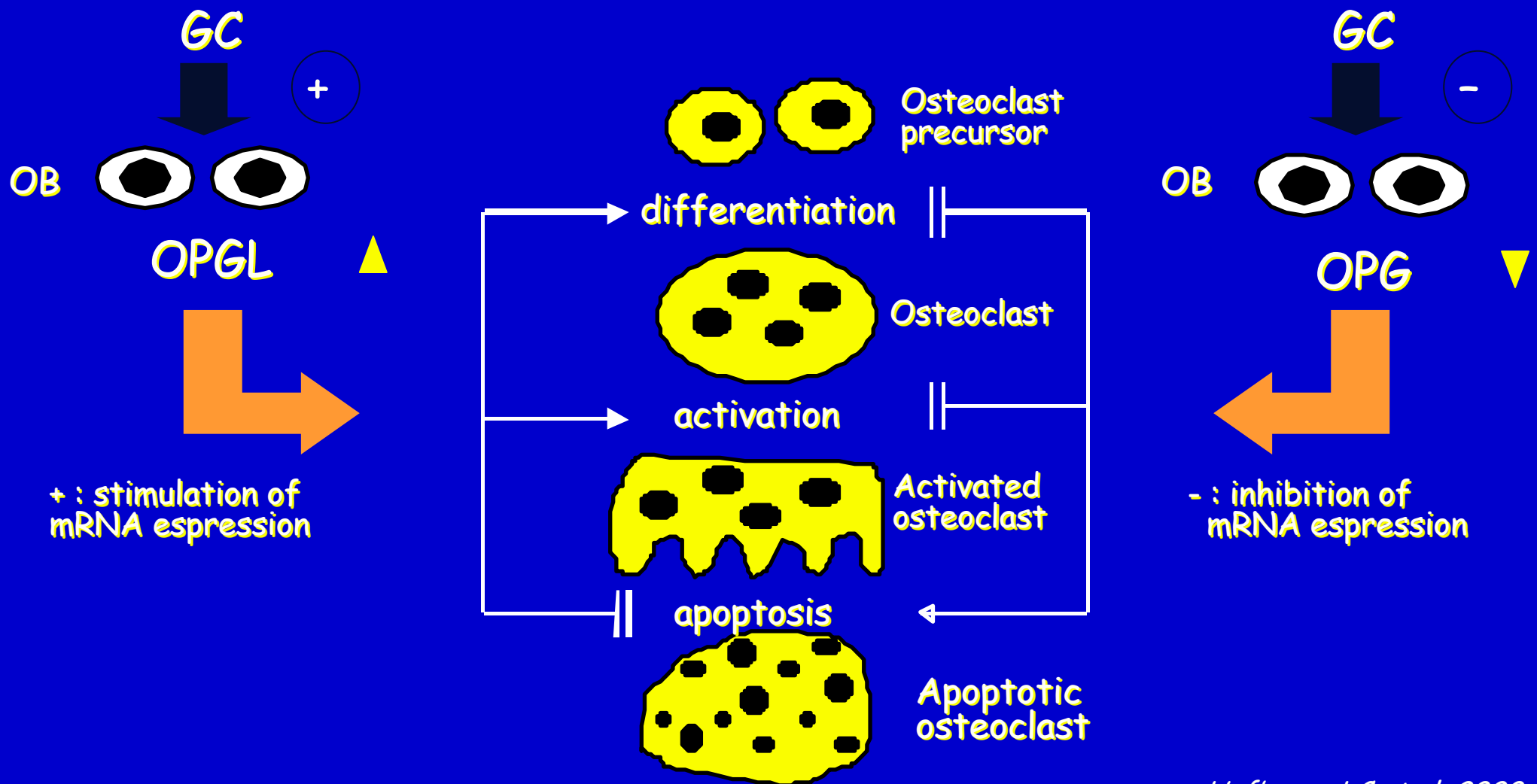


Il prednisolone stimola *in vivo* l'apoptosi del tessuto osseo trabecolare



Weinstein RS et al , J Clin Invest, 1998

Glucocorticoid, Osteoprotegerin (OPG) and its Ligand (OPGL)



Fratture in corso di trattamento corticosteroideo

- Incidenza: dal 30% al 50%
- Maggior frequenza di fratture costali, dorsali e pelviche
- Frequente comparsa di multipli eventi fratturativi concomitanti
- Fattori che influenzano la suscettibilità alle fratture:
 - Stato post-menopausale
 - Dose cumulativa
 - Durata del trattamento
 - Densità ossea individuale
 - Tipo di malattia

PRICIPALI PATOLOGIE TRATTATE CON CORTICOSTEROIDI

Artrite Reumatoide

Polimialgia Reumatica

Arterite Temporale

Asma

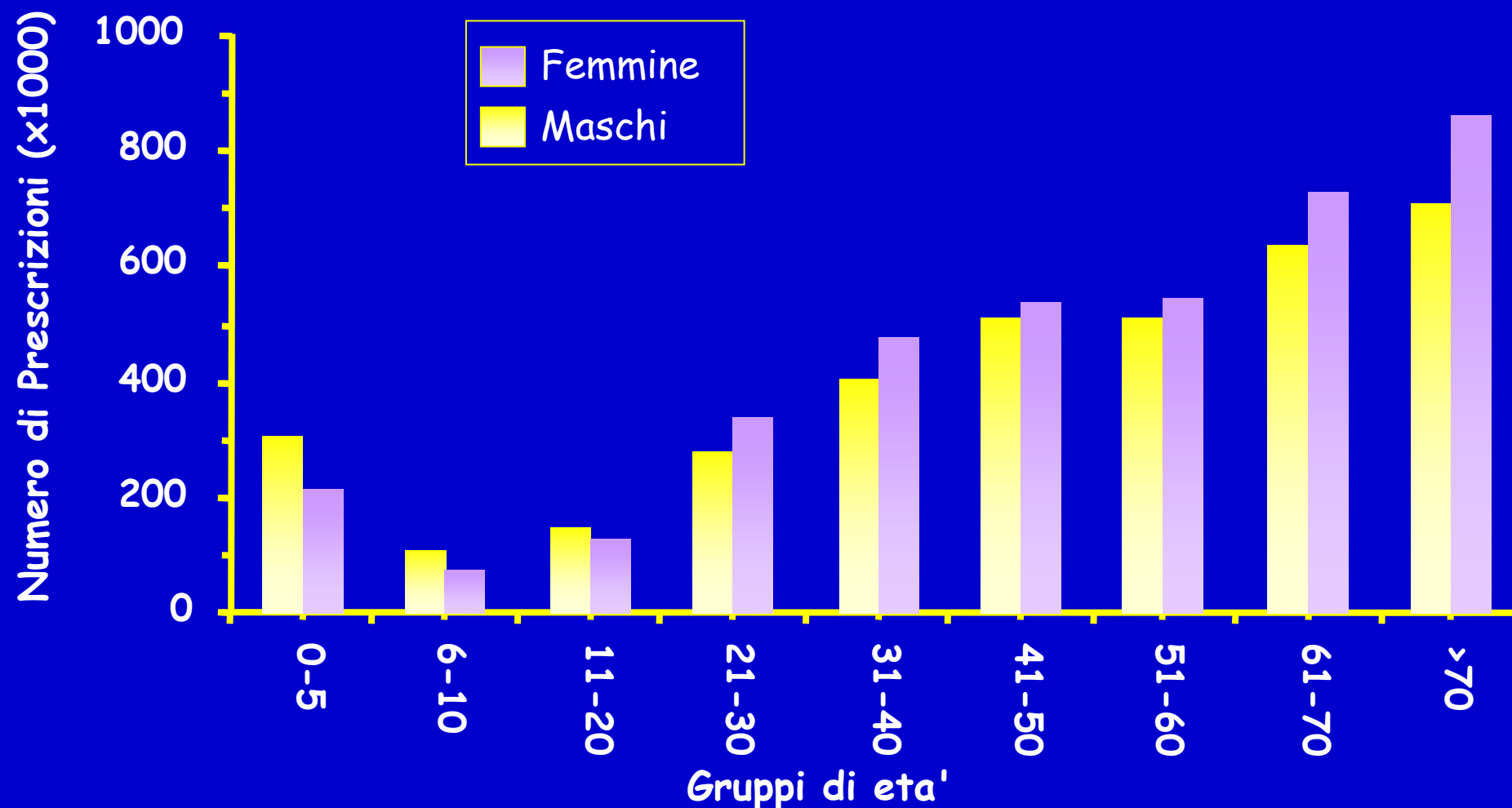
Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva

Lupus Eritematoso Sistemico

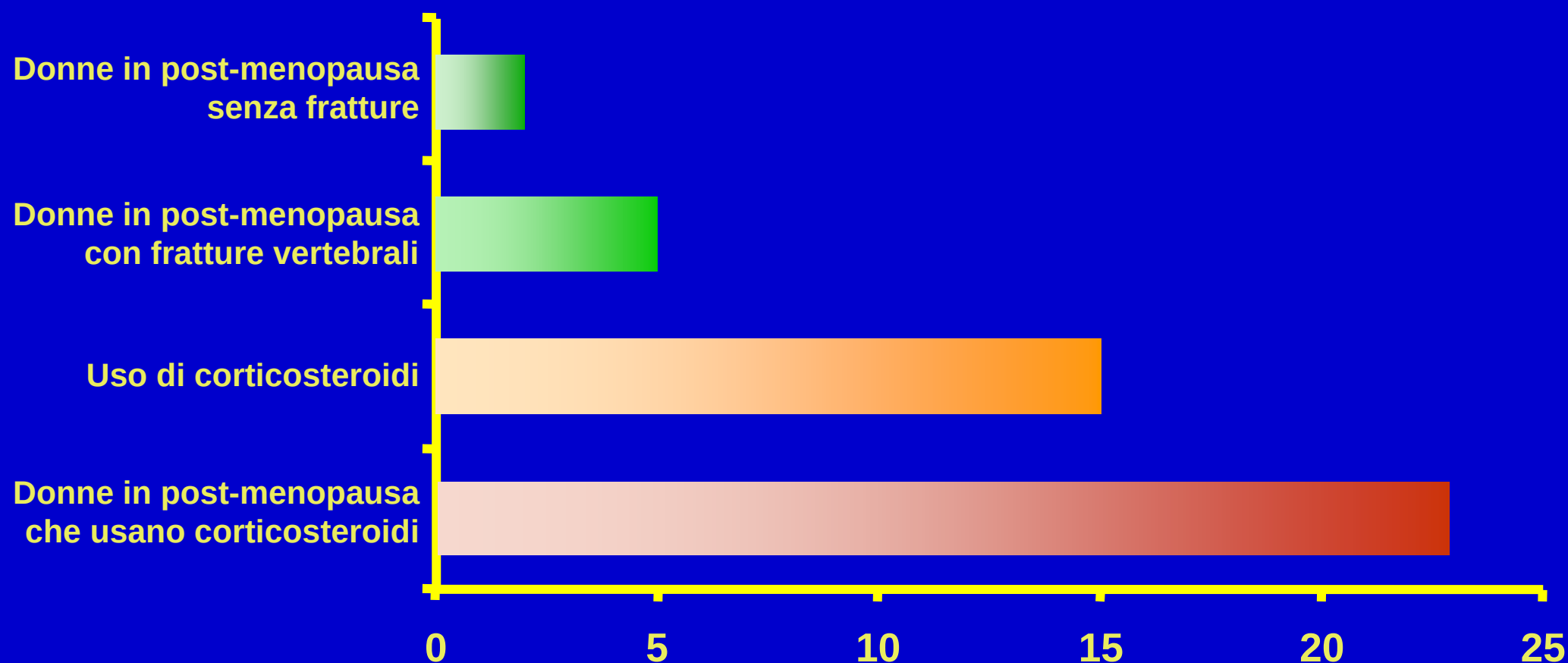
Colite Ulcerosa

Morbo di Crohn

PRESCRIZIONE DI CORTICOSTEROIDI SISTEMICI IN ITALIA NEL 1998



RISCHIO RELATIVO DI FRATTURE VERTEBRALI CORRETTO PER LA BMD IN DIVERSE TIPOLOGIE DI PAZIENTI



Adami, Reumatismo 2000

- *"Solo il 14% dei pazienti in terapia corticosteroidica segue una terapia per prevenire la perdita di massa ossea".*

- Walsh LJ et al. BMJ 1996

Raccomandations for the prevention and treatment of GC-induced osteoporosis 2001 update*

Patients beginning therapy with glucocorticoid (prednisolone equivalent ≥ 5 mg/die) with plans for treatment duration of ≥ 3 months

- Modify lifestyle risk factors for osteoporosis
 - » Smoking cessation or avoidance
 - » Reduction of alcohol consumption if excessive
- Instruct in weight-bearing physical exercise
- Initiate supplementation with vitamin D
- Prescribe bisphosphonate (use with cautions in premenopausal women)

*American College of Rheumatology ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

Raccomandations for the preventions and treatment of GC-induced osteoporosis 2001 update*

Patients receiving long-term glucocorticoid therapy (prednisolone equivalent ≥ 5 mg/die)

- Modify lifestyle risk factors for osteoporosis
 - » Smoking cessation or avoidance
 - » Reduction of alcohol consumption if excessive
- Instruct in weight-bearing physical exercise
- Initiate supplementation with vitamin D
- Prescribe treatment to replace gonadal sex hormones if deficient or otherwise clinically indicated
- Measure bone mineral density (BMD) at lumbar spine and/or hip
- If BMD is not normal (i.e. T-score below -1), then
 - » Prescribe bisphosphonate (use with cautions in premenopausal women)
 - » Consider calcitonin as a second-line agent if patient has contraindication to or does not tolerate bisphosphonate therapy
- If BMD is normal, follow up and repeat BMD either annual or biannual

*American College of Rheumatology ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis