Un nuovo concetto di qualità dell'osso

Fattori di rischio per le fratture da fragilità ossea: il ruolo della qualità dell'osso

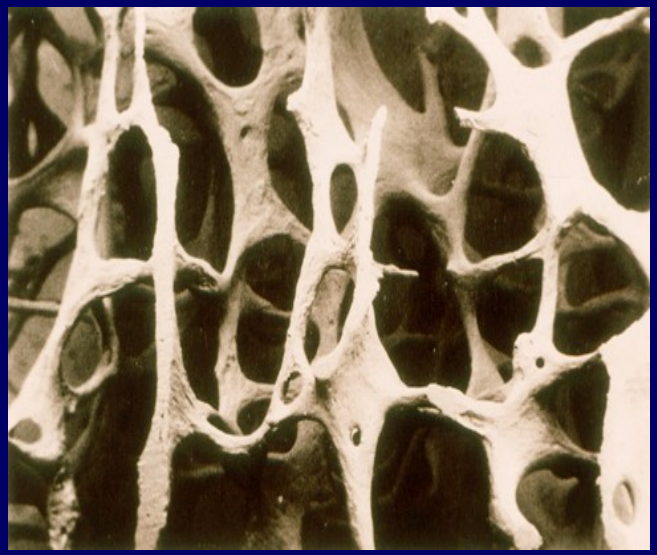
Dottor Federico BALDI

Direttore della S.O.C. di Malattie Metaboliche e Diabetologia

Direttore del Dipartimento di Medicina Specialistica

A.S.L. 11 - Vercelli

Osteoporosi: UN PARADIGMA CHE CAMBIA



Affezione caratterizzata da riduzione della massa ossea e alterazione della microarchitettura del tessuto osseo che comporta una maggiore fragilità e di conseguenza un aumento del rischio di frattura.

World Health Organization (WHO), 1993

L'osteoporosi è un disordine scheletrico caratterizzato da una riduzione della resistenza ossea che predispone a un aumento del rischio di frattura.

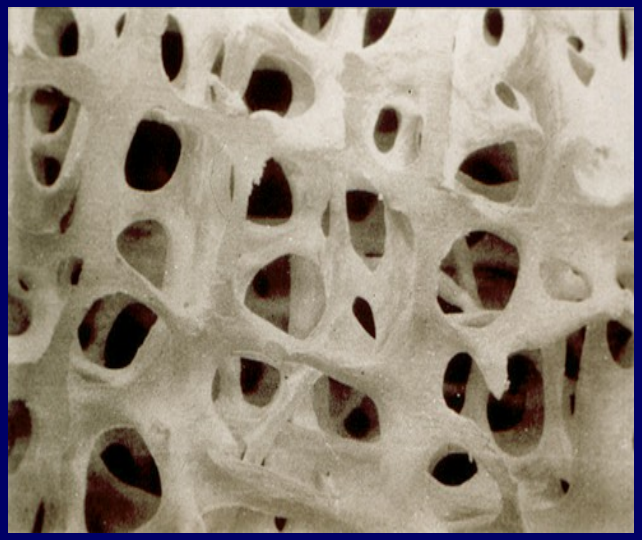
La resistenza ossea riflette l'integrazione tra densità ossea e qualità ossea.

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis, JAMA, 2001

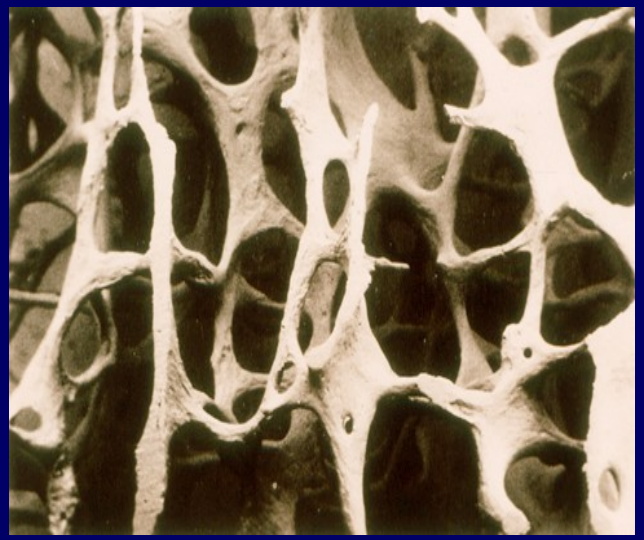
Definizione di Osteoporosi

Malattia caratterizzata da bassa massa ossea e deterioramento microarchitetturale del tessuto osseo che porta ad un'aumentata fragilità ed ad un conseguente aumento del rischio di frattura.

World Health Organization (WHO), 1993

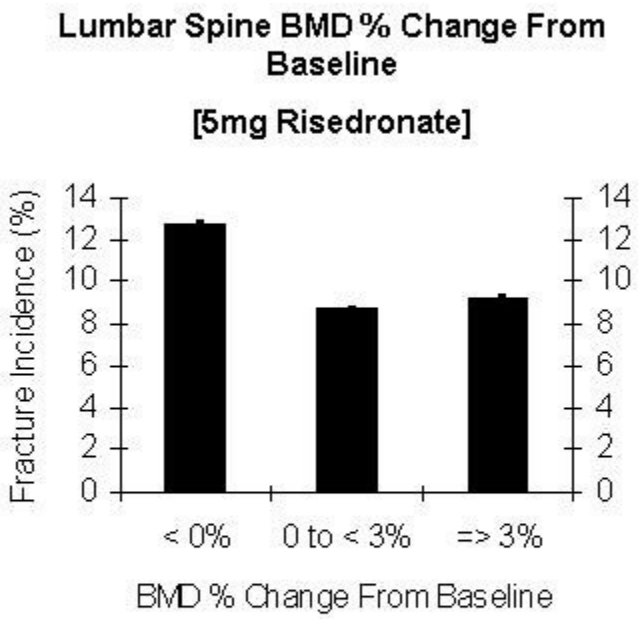


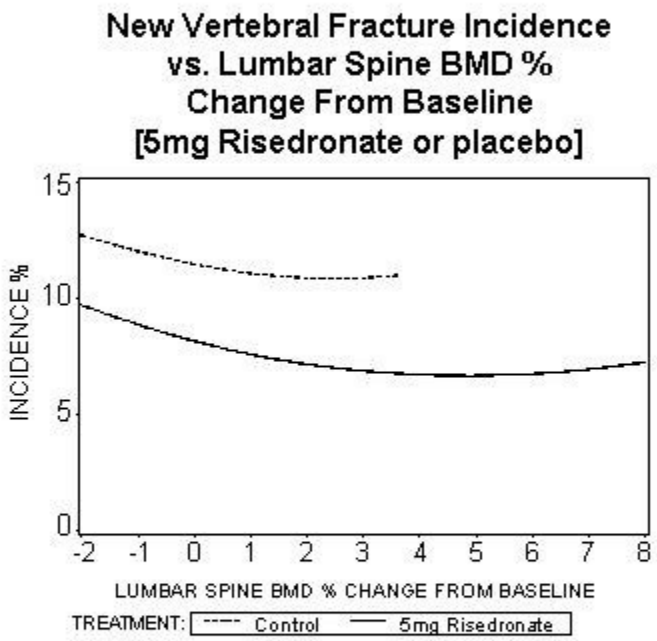
Osso normale



Osteoporosi

La riduzione del rischio di frattura dovuto a terapie antiriassorbitive è indipendente dall'entità dell'incremento di BMD

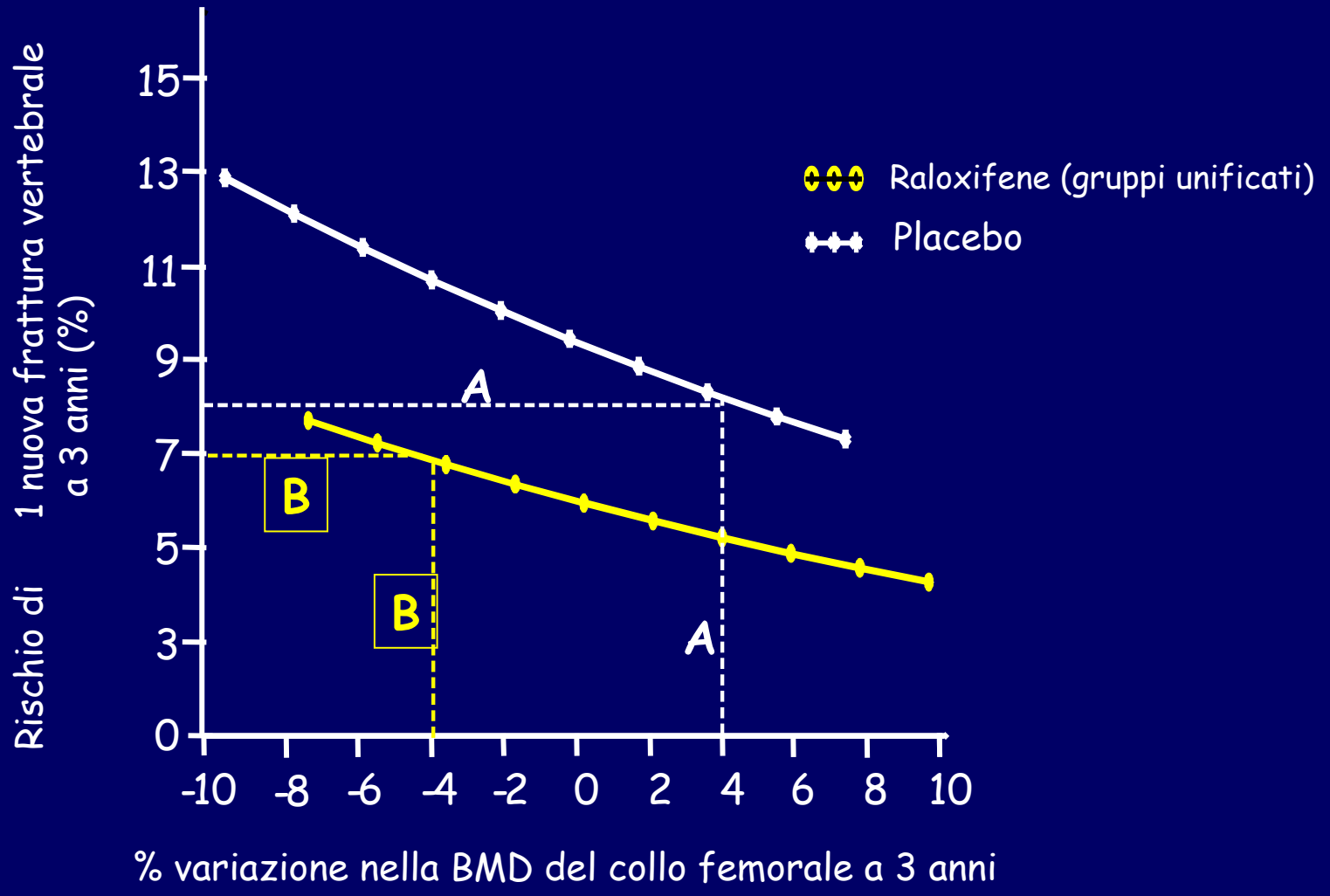




Lindsay et al. ACR 2003

Relazione tra le variazioni della BMD del collo del femore e il rischio di fratture vertebrali

Studio MORE – 3 Anni



Adapted from Sarkar S et al. *J Bone Miner Res* 17:1-10, 2002

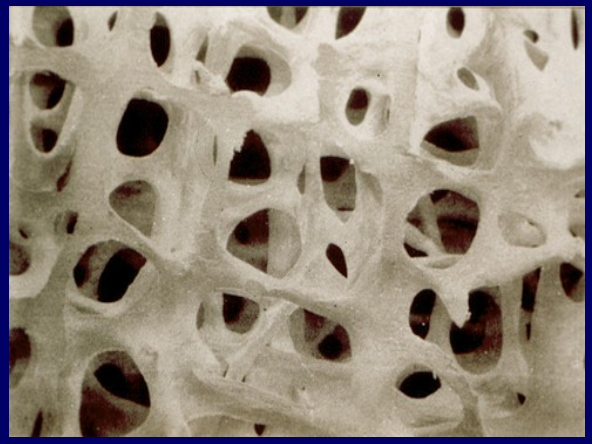
Variazioni della BMD e rischio di nuove FV

SCARSA PREDITTIVITÀ DI RISCHIO ?!

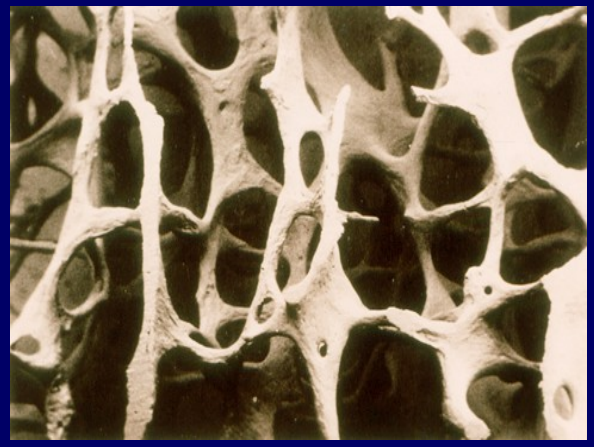
Trattamenti che inducono un incremento moderato della BMD possono essere ugualmente in grado di ridurre significativamente il rischio di FV

Definizione attuale di Osteoporosi

L'osteoporosi è un disordine scheletrico caratterizzato da compromessa resistenza ossea che predispone l'individuo ad un aumentato rischio di frattura. La resistenza ossea riflette principalmente l'integrazione di **densità ossea** e **qualità ossea**.



Osso normale



Osteoporosi

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis *JAMA* 285:785-95; 2001

Fattori di rischio per le fratture da fragilità:

QUANTO LA QUALITÀ DELL'OSSO PUÒ ESSERE UN FATTORE DETERMINANTE?

Fattori scheletrici

Presenza di osteoporosi

Fattori extrascheletrici

Cadute

Risposta al trauma

Coordinazione muscolare

Protezione fornita dal tessuto adiposo

Il cambiamento del paradigma: RESISTENZA OSSEA

NIH Consensus Statement 2001

Resistenza ossea = **Qualità ossea** e **Densità minerale ossea**

aBMD (area) = g/cm^2
vBMD (volume) = g/cm^3

Microarchitettura
Geometria
Turnover
Accumulo di microdanni
Grado di mineralizzazione
Proprietà del collagene/matrice minerale

Ripreso da: NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. JAMA 285:785-95; 2001

Il cambiamento del paradigma: RESISTENZA OSSEA

NIH Consensus Statement 2001

Resistenza ossea = **Qualità ossea** e **Densità minerale ossea**

Microarchitettura
Geometria
Turnover
Accumulo di microdanni
Grado di mineralizzazione
Proprietà del collagene/matrice minerale

aBMD (area) = g/cm^2
vBMD (volume) = g/cm^3

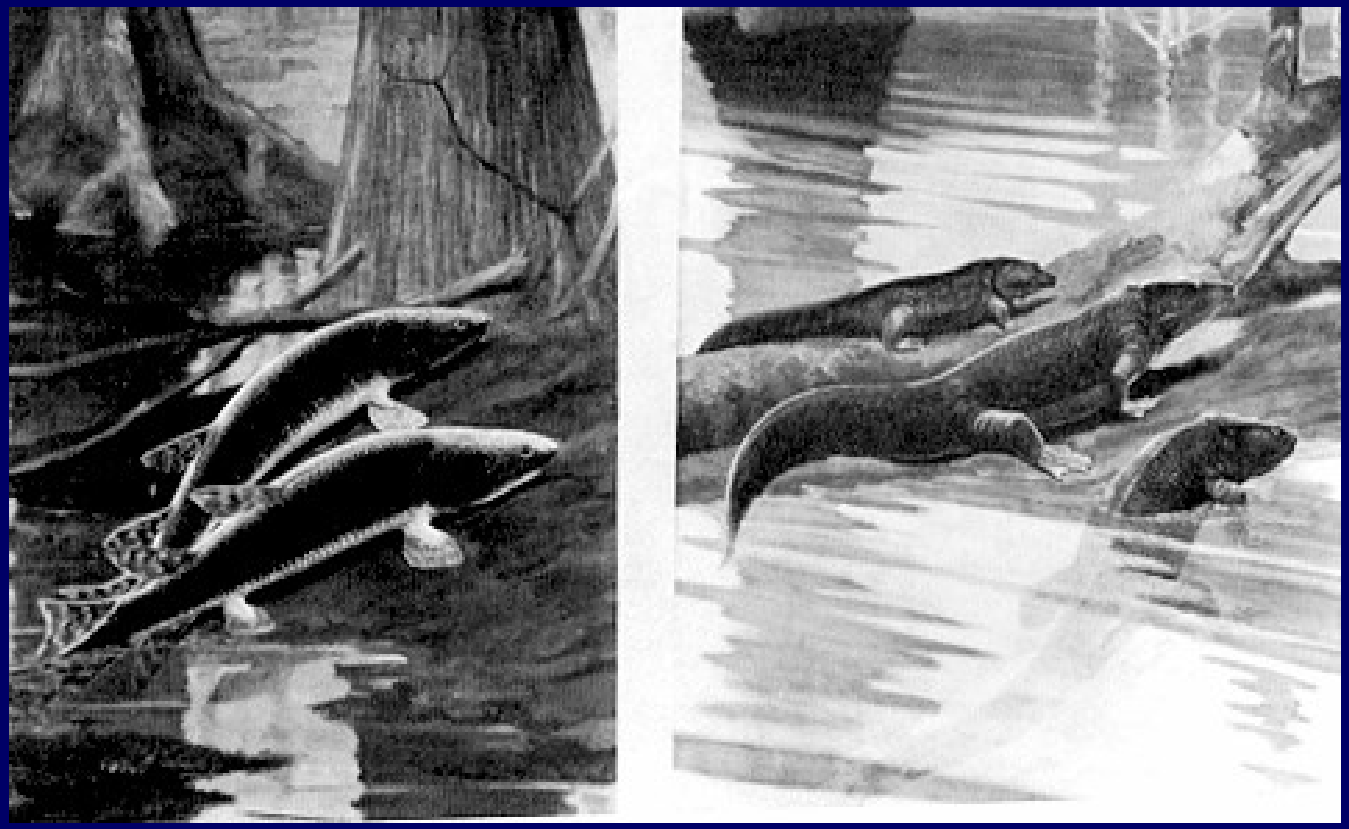
Ripreso da: NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. JAMA 285:785-95; 2001

Qualità dell'osso

Tasso di turnover
Architettura
Grado di Mineralizzazione
Accumulo di microdanni
Proprietà del collagene e della matrice

Adapted from NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis.
JAMA 285: 785-95; 2001

- Reperti Fossili hanno dimostrato che il rimodellamento osseo esiste da quando i primi grandi vertebrati si spostarono sulla terraferma



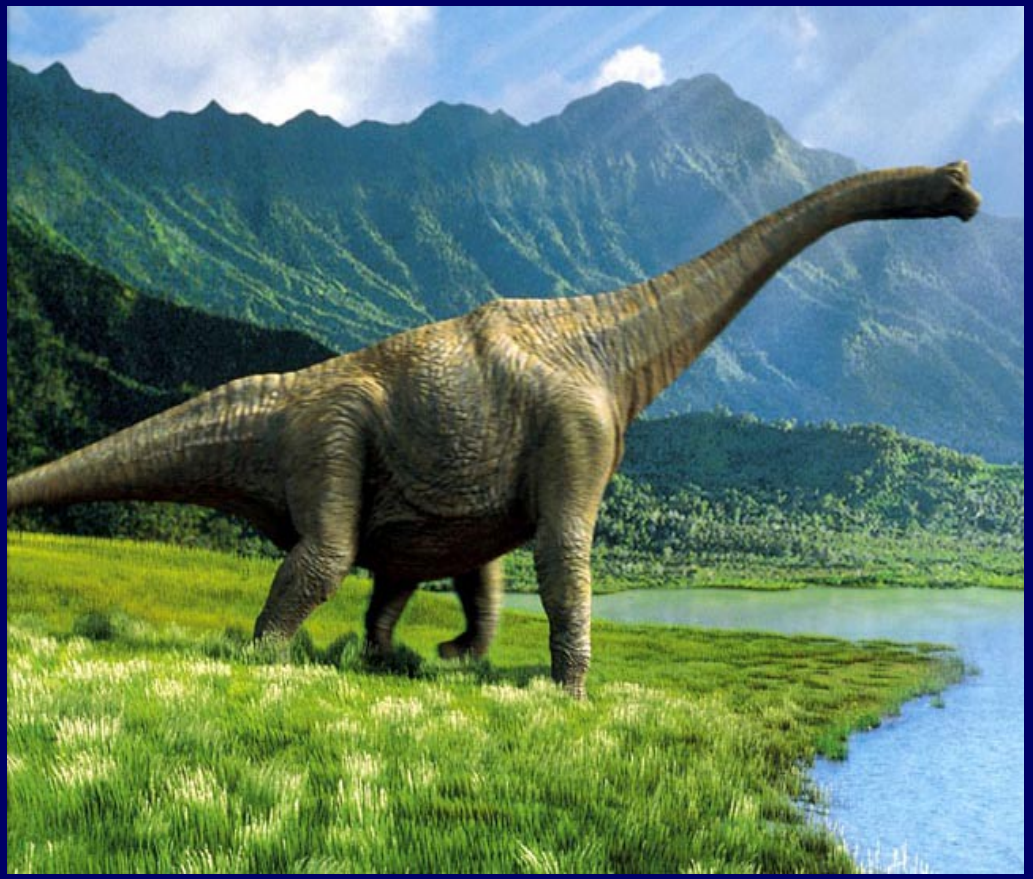
Labyrinthodont amphibians

tardo Palaeozoico – primo Mesozoico

(ca. 250 milioni di anni fa)

Il remodeling è il mezzo che garantisce uno scheletro leggero e robusto

- Il remodeling è essenziale per rimuovere i microdanni da usura
- L'alternativa sarebbe ridurre lo stress meccanico mediante un osso più grande
- … ma lo scheletro risulterebbe essere decisamente più pesante



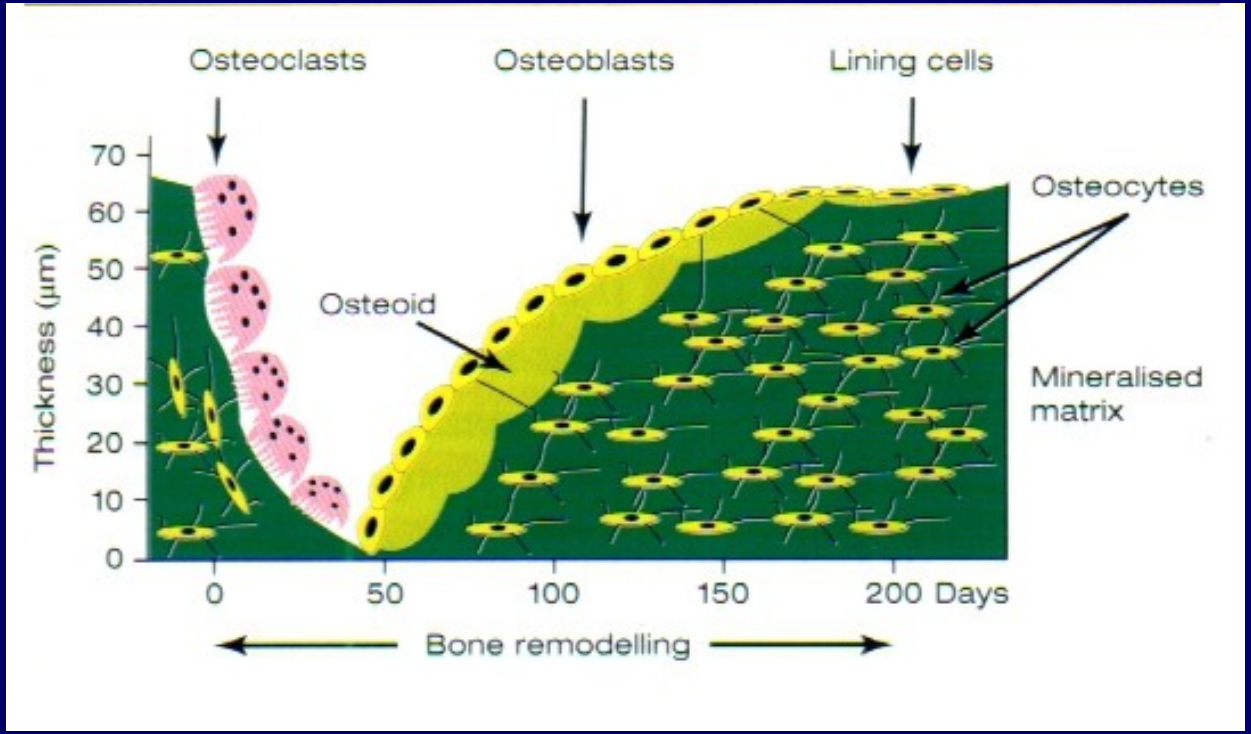
Martin, Calcif Tissue Int (2003)73:101 –107

Il remodeling è il mezzo che garantisce uno scheletro leggero e robusto

- Indipendentemente dal tipo di dieta, numerosi problemi hanno spinto l'evoluzione verso un modello di "scheletro leggero"
  - maggior efficienza
  - consumi energetici minori

- Questo ha reso il rimodellamento obbligatorio per avere uno scheletro:
  - più flessibile, quindi più robusto
  - in grado di riparare i microdanni

Unità di rimodellamento



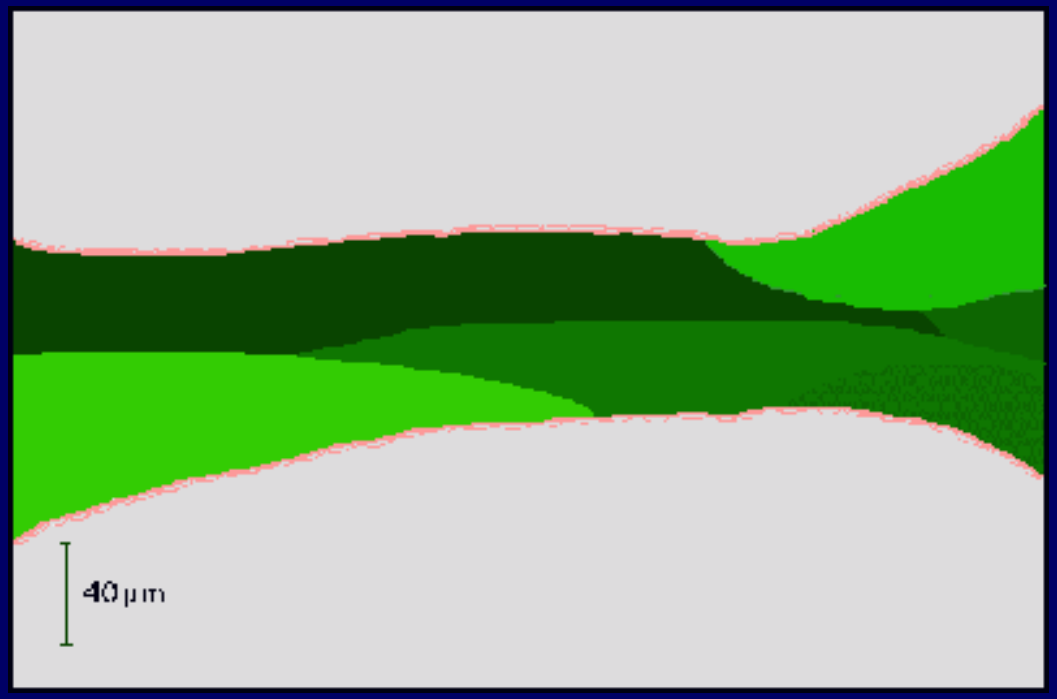
Funzione del remodeling

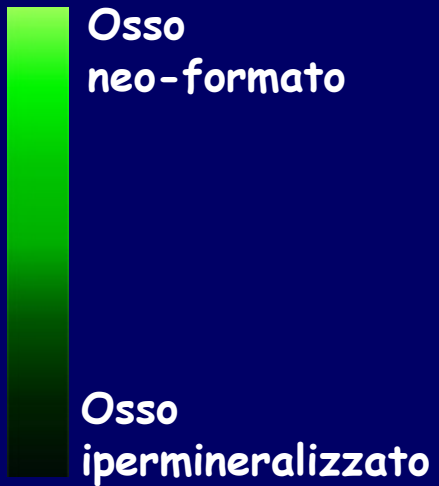
Il rimodellamento osseo consente un continuo riassemblaggio della struttura e della massa ossea sostituendo tessuto vecchio con tessuto nuovo che viene successivamente mineralizzato

Il rimodellamento osseo comincia con il riassorbimento, operato dagli osteoclasti seguito dalla neoformazione operata dagli osteoblasti

Il rimodellamento
è finalizzato a mantenere la resistenza dell'osso rimuovendo i microdanni

Microcrack:
il segnale che dà inizio al remodeling





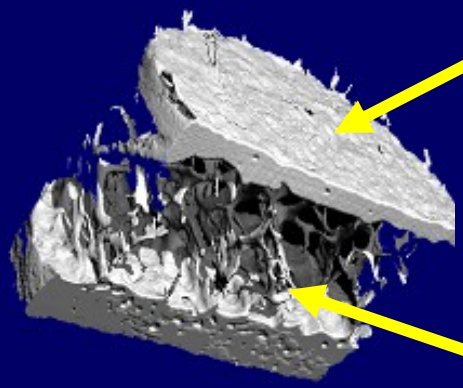
Un turnover fisiologico è indispensabile per eliminare gli stress risers (microcracks)

Qualità dell'osso

Tasso di turnover
Architettura
Grado di Mineralizzazione
Accumulo di microdanni
Proprietà del collagene e della matrice

Adapted from NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis.
JAMA 285: 785-95; 2001

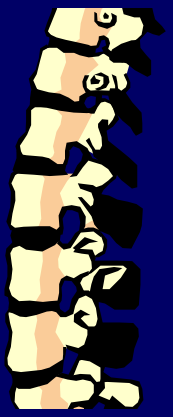
Osso Corticale e Trabecolare



Osso Corticale

- 80% di tutto l'osso nell'organismo
- 20% del turnover

Osso Trabecolare



- 20% di tutto l'osso nell'organismo
- 80% del turnover

Ruolo strutturale delle trabecole

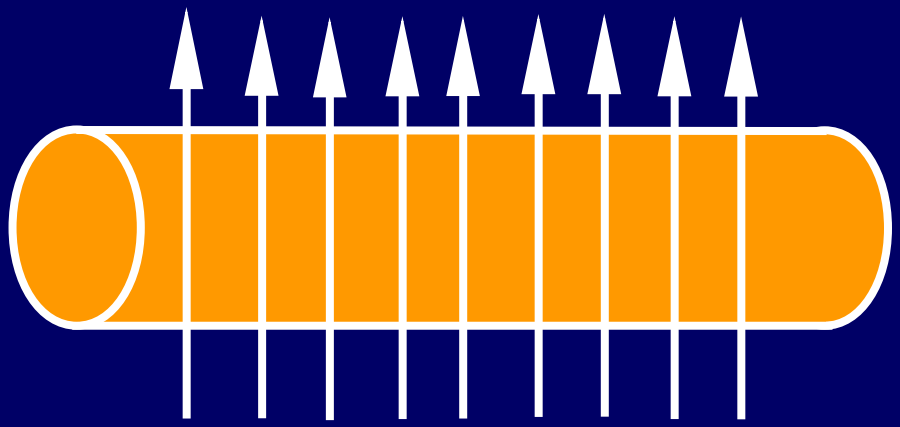
Resistenza alla compressione delle trabecole interconnesse e disconnesse

1

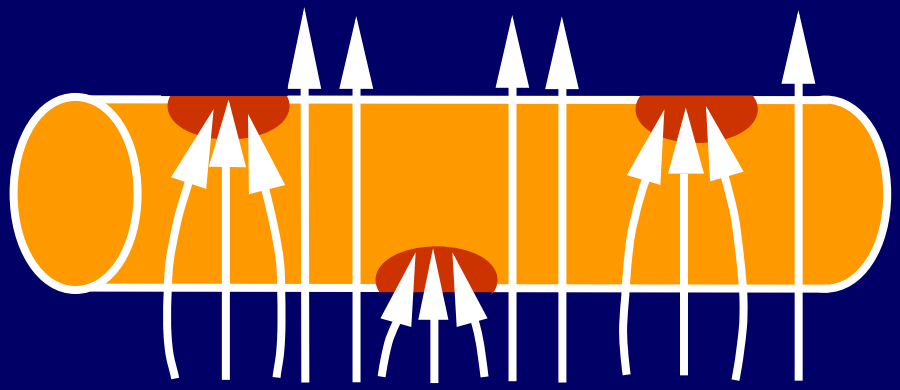
16 X

Bell et al. *Calcified Tissue Research* 1: 75-86, 1967

Impatto delle lacune di remodeling sulla distribuzione degli stress meccanici



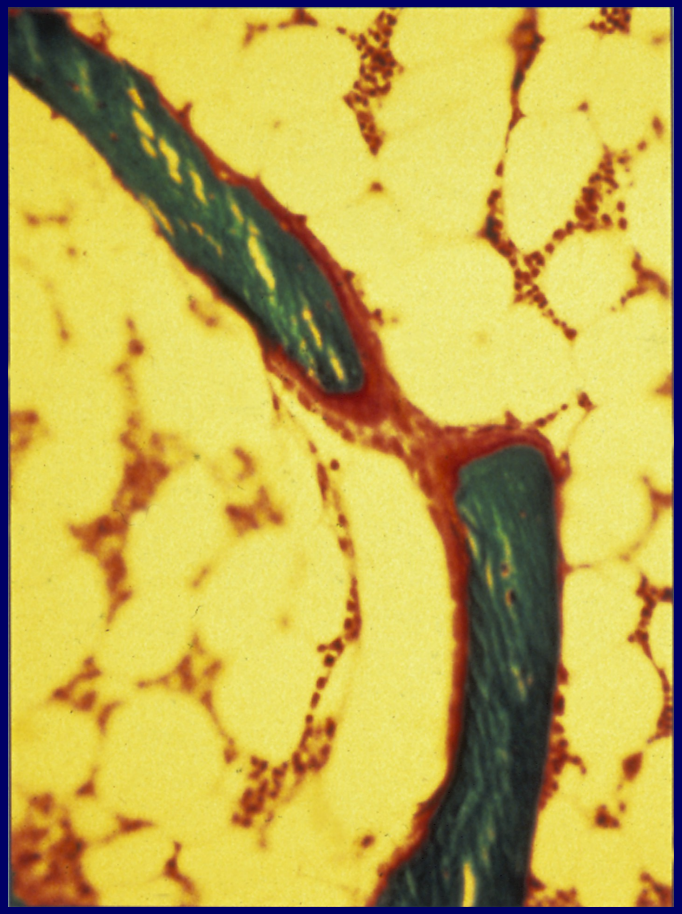
Trasmissione degli stress meccanici

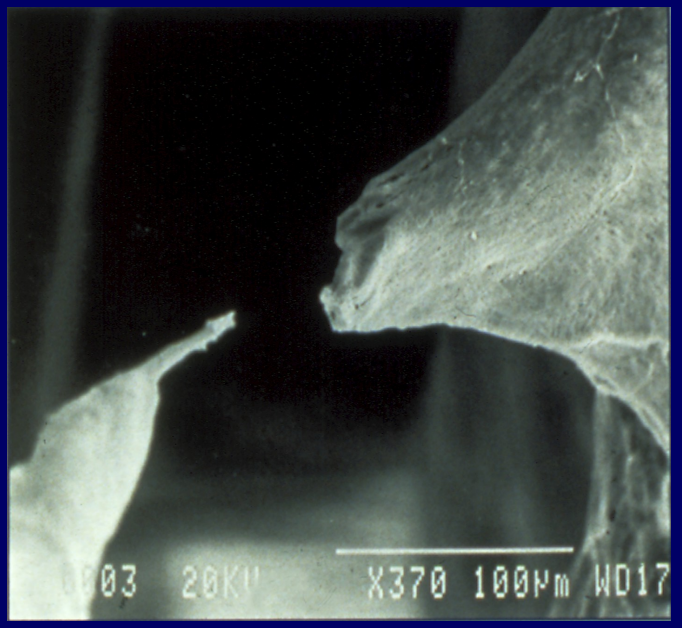


stress "riser"

Adapted from Parfitt AM. *Am J Med*, 1987

Perforazioni trabecolari





Reprinted with Permission from Mosekilde L. *Bone Miner* 10: 13-35, 1990

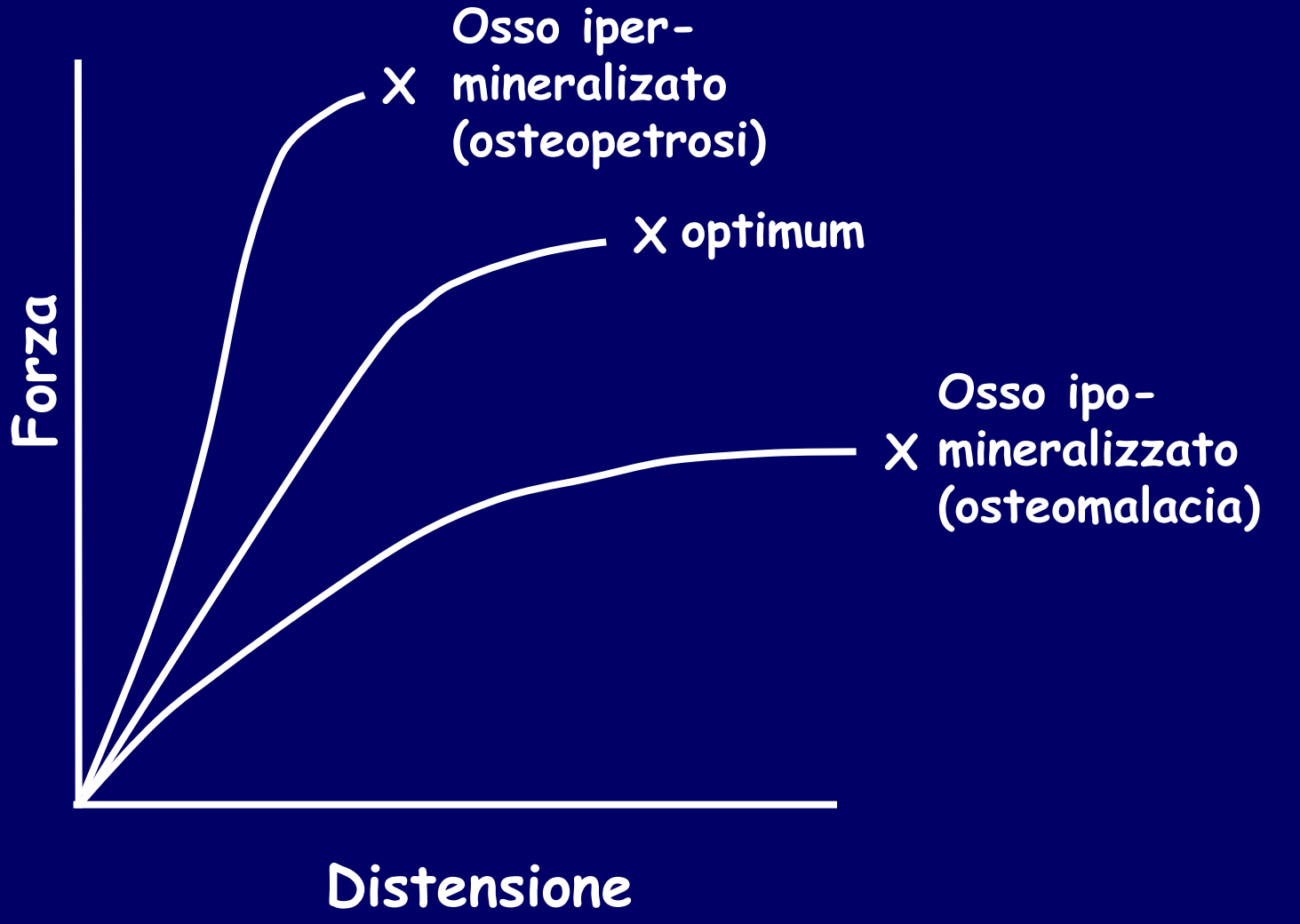
Seeman *Lancet* 359, 1841-1850, 2002.

Qualità dell'osso

Tasso di turnover
Architettura
Grado di Mineralizzazione
Accumulo di microdanni
Proprietà del collagene e della matrice

Adapted from NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis.
JAMA 285: 785-95; 2001

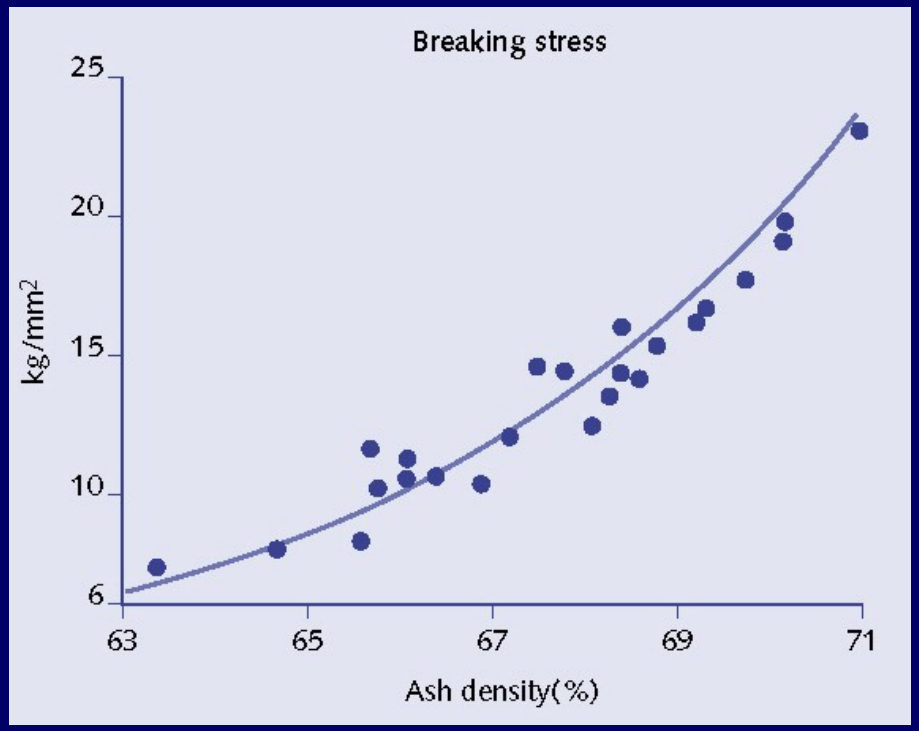
La Mineralizzazione condiziona la friabilità



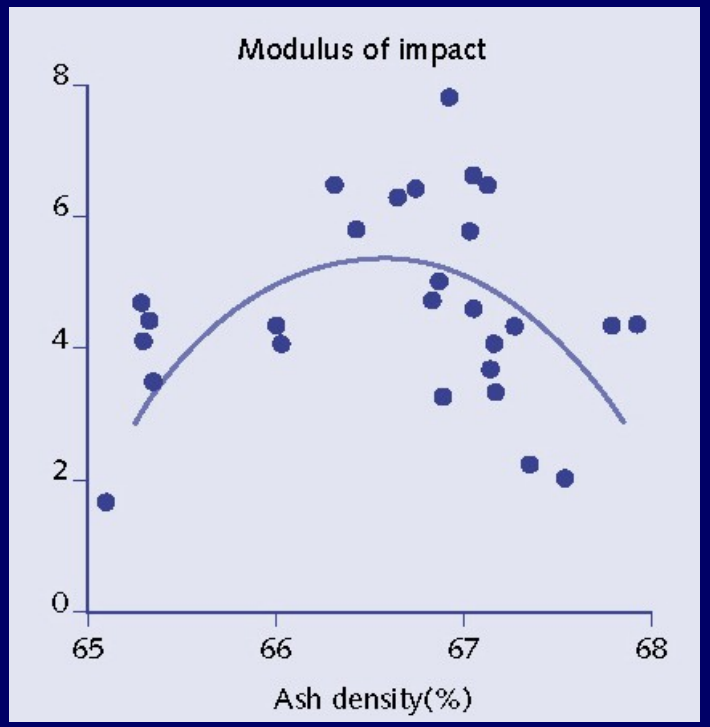
Turner CH et al. *Osteoporos Int* 13:97-104; 2002

Relazione tra mineralizzazione e resistenza alla compressione e all'impatto

compressione
(carico statico)



impatto
(carico dinamico)



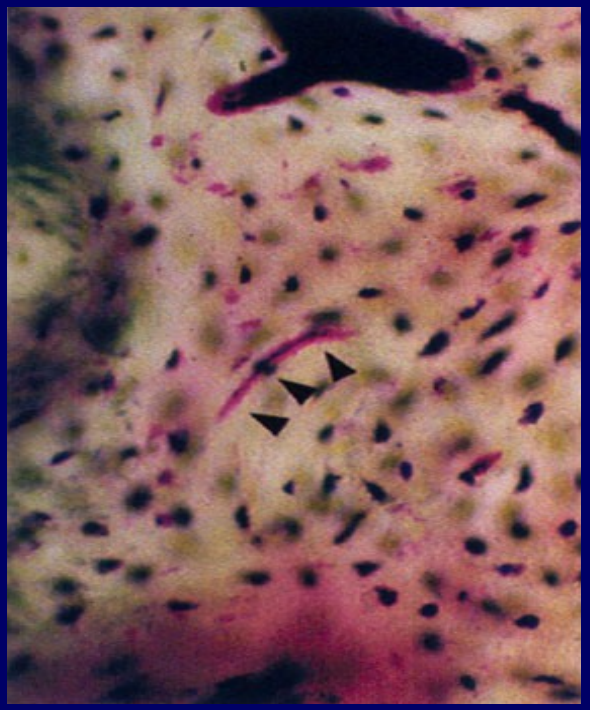
Reproduced with permission from Seeman E. *Advances in Osteoporotic Fracture Management* 2: 2-8; 2002 and Currey JD. *J Biomechanics* 12: 459-469; 1979

Qualità dell'osso

Tasso di turnover
Architettura
Grado di Mineralizzazione
Accumulo di microdanni
Proprietà del collagene e della matrice

Adapted from NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis.
JAMA 285: 785-95; 2001

Microcracks

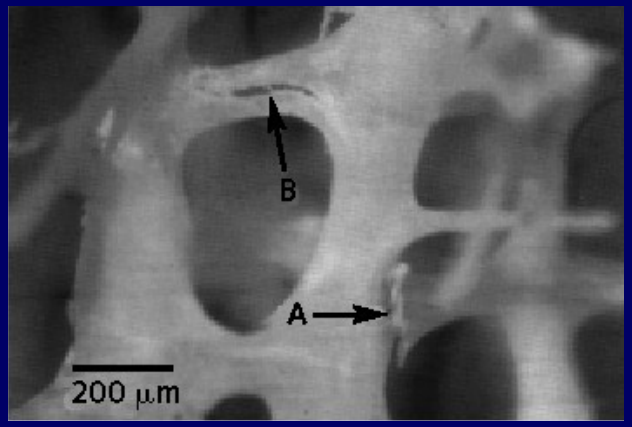


Microcrack nella corticale del collo femorale destro di un cane trattato con risedronato

Microcracks nel corpo della terza vertebra lombare in un cane trattato con alendronato

Reproduced with permission from Mashiba T et al. *Bone* 28:524-531, 2001

Microdanni nell'osso umano trabecolare e corticale



Reproduced with permission from Seeman E. *Advances in Osteoporotic Fracture Management* 2: 2-8, 2002 and Fyhrie DP. *Bone* 15:105-109, 1994

Qualità dell'osso

Tasso di turnover
Architettura
Accumulo di microdanni
Grado di Mineralizzazione
Proprietà del collagene e della matrice

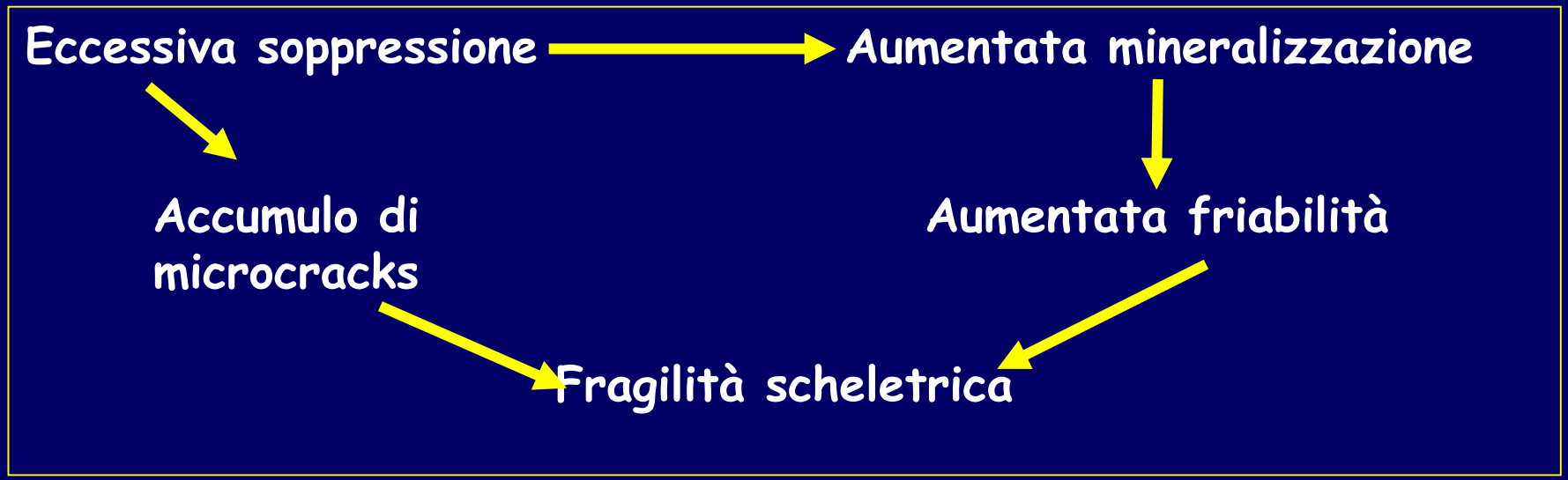
Adapted from NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis.
JAMA 285: 785-95; 2001

Proprietà del collagene e della matrice

- Alterazioni della matrice collagenica (Osteogenesi Imperfetta di tipo I)
- Alterata meccanosensibilità (sensibilità degli osteociti agli stress meccanici)
- Stato di mineralizzazione

Turnover, Mineralizzazione, e Qualità dell'osso

- Complessa relazione tra turnover, mineralizzazione e qualità dell'osso
- Una riduzione del tasso di turnover aumenta la mineralizzazione e determina il riempimento dello spazio di rimodellamento



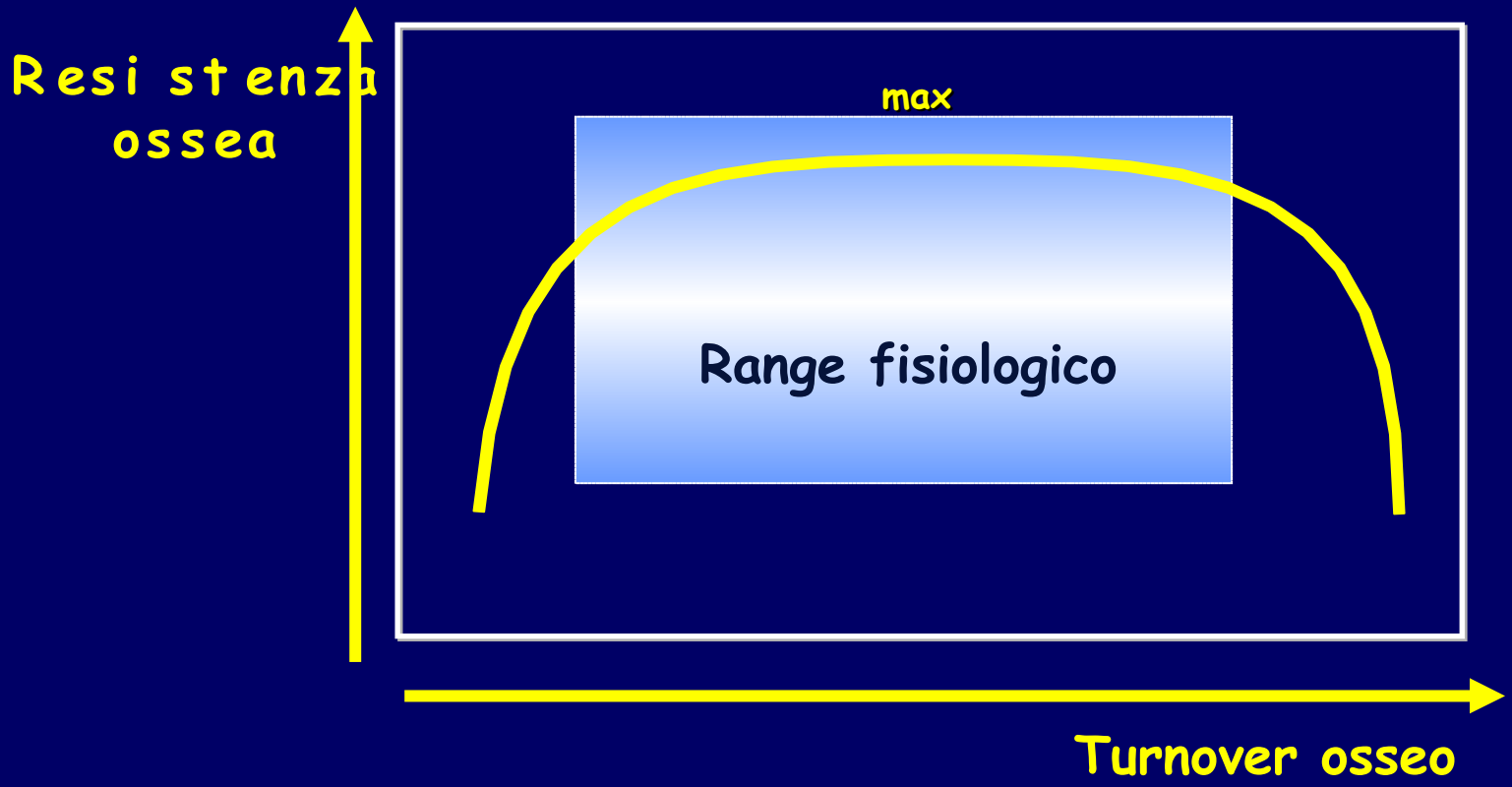
Remodeling ottimale = massima resistenza

Turnover insufficiente

- Accumulo microdanni
- aumentata fragilità da eccessiva mineralizzazione

Turnover eccessivo

- aumento degli stress risers (zone deboli)
- aumento delle perforazioni
- perdita di connettività trabecolare



Adapted from Weinstein RS. *J Bone Miner Res* 15: 621, 2000

Domande rilevanti clinicamente:

- I farmaci antiriassorbitivi influiscono sul meccanismo di riparazione dei microdanni?

- La loro influenza sul remodeling è rilevante clinicamente nella
  - riparazione delle fratture?
  - prevenzione delle fratture da osteoporosi?

Concetti conclusivi

- Resistenza dell'osso

  quantità + qualità
- Rimodellamento

  processo fisiologico di riparazione dell'osso che condiziona tutte le altre caratteristiche qualitative

- **Rimodellamento ottimale = ottimale resistenza dell'osso**

Fattori di rischio
e qualità dell'osso

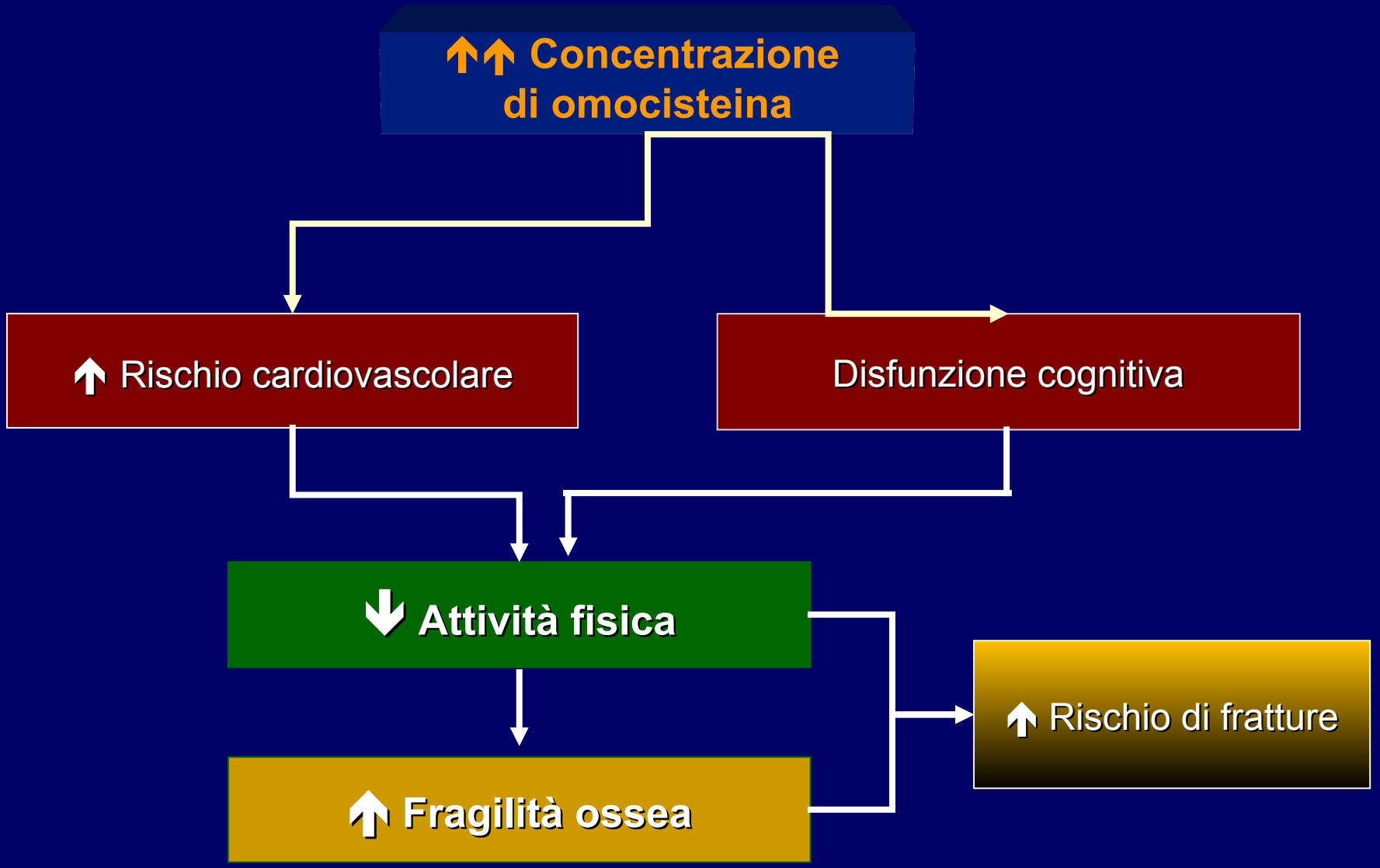
Fattori di rischio di fratture da fragilità

- ✓Età
- ✓Sesso
- ✓Fattori genetici
- ✓Massa ossea
- ✓Turnover osseo
- ✓Menopausa precoce
- ✓Ipogonadismo primario o secondario nel maschio
- ✓Pregresse fratture
- ✓Storia familiare di fratture
- ✓Geometria dell'osso

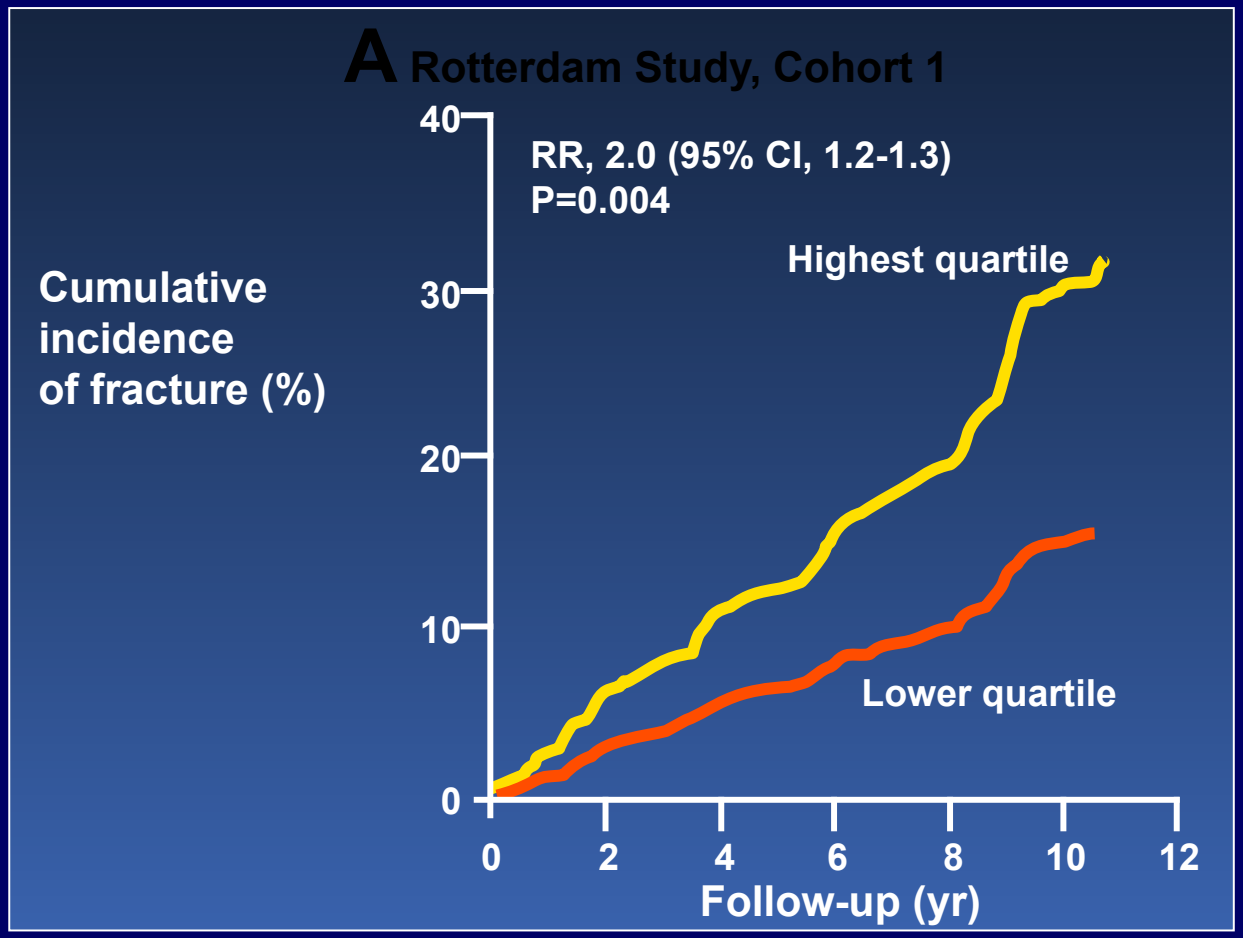
- ✓Terapie farmacologiche
- ✓Bassa BMI
- ✓Alimentazione incongrua
- ✓Attività fisica inadeguata
- ✓Condizioni generali scadenti
- ✓Fumo
- ✓Alcolismo
- ✓Prolungata immobilizzazione
- ✓Deficit acuità visiva
- ✓Disordini neuromuscolari

OMOCISTEINA

L'omocisteina è un **aminoacido** solforato che si forma in seguito a perdita di un gruppo metilico da parte della **metionina**, aminoacido essenziale, che deve essere introdotto con la dieta.


↑↑ Concentrazione di omocisteina
↑ Rischio cardiovascolare
Disfunzione cognitiva
↓ Attività fisica
↑ Fragilità ossea
↑ Rischio di fratture

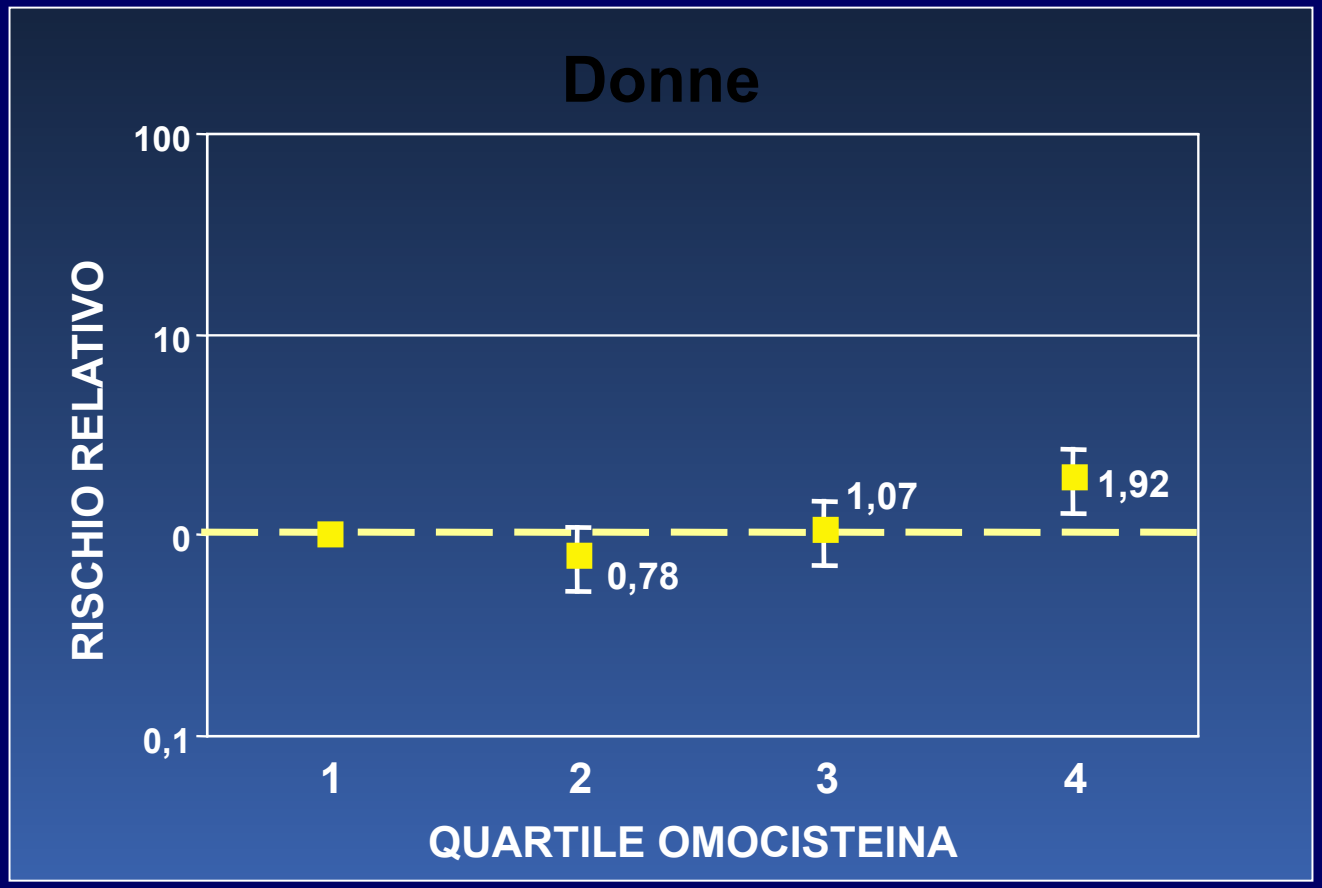
Il ruolo dell'omocisteina e il rischio di frattura?



Soggetti con **elevati livelli circolanti di omocisteina** in confronto a soggetti con omocisteina nella norma.

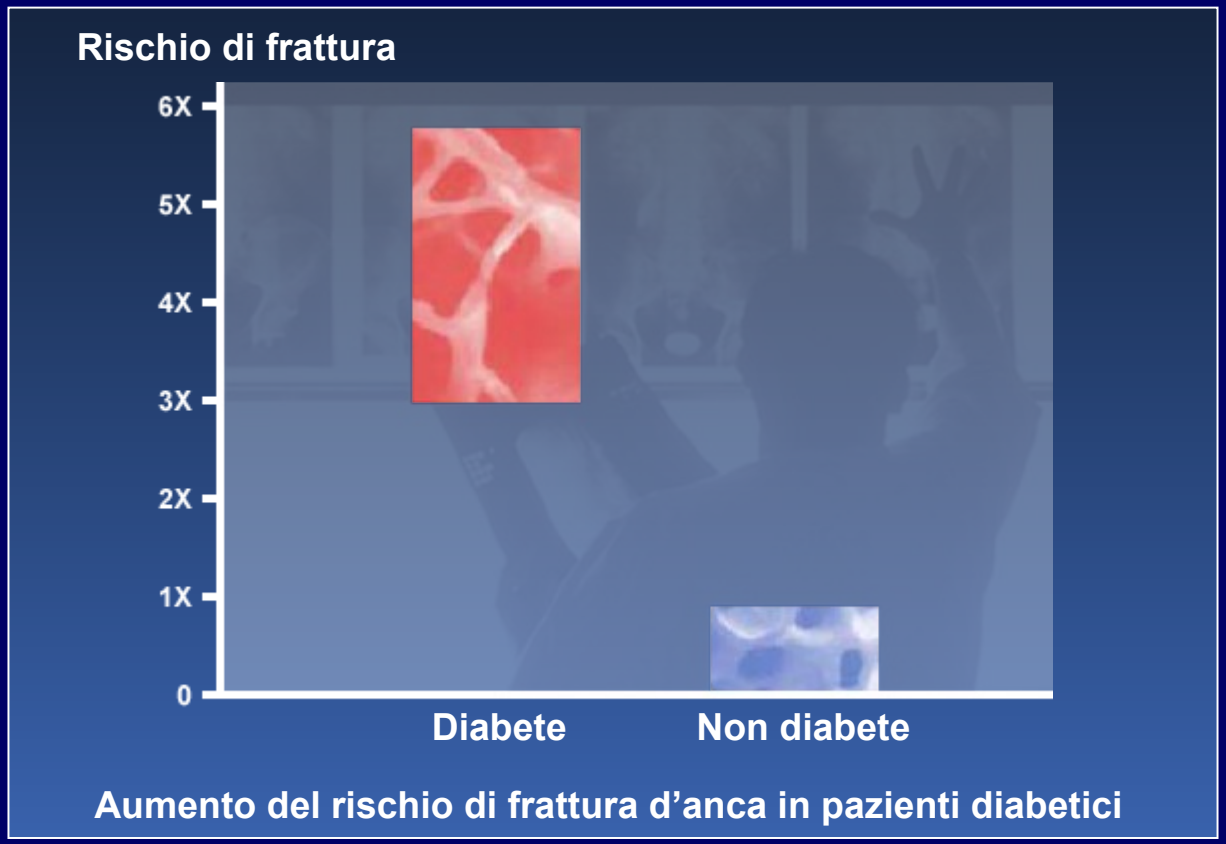
van Meurs JBJ et al. N Engl J Med 2004;350:2033-41

Il ruolo dell'omocisteina e il rischio di frattura del femore



Mc Lean RR et al. N Engl J Med 2004;350:20

Il diabete mellito è un fattore indipendente di rischio di frattura d'anca



Paganini-Hill A et al. Ann Intern MEd 1981; 95 (1): 28-31
Meyer HE et al. Am J Epidemiol 1993; 137(11): 1203-1211
Hordon L. Bone Disease in diabetes mellitus;
www.utdol.com

Capacità cognitive, forza muscolare e rischio di fratture vertebrali

Fattore di rischio	RR
• Capacità cognitive spaziali espresse come punteggio del Trail Making test	1.19 (1.05-1.35)
• Ridotta forza muscolare valutata mediante Standing Time test	1.23 (1.09-1.39)

Johnell O et al, JBMR 2004; 19, N5,764-772