

# TESSUTO OSSEO

**E' caratterizzato da una notevole durezza e resistenza; è costituito da cellule disperse in abbondante matrice extracellulare, costituita da fibre e da sostanza amorfa di origine glicoproteica**

- **FUNZIONI**

- SOSTEGNO
- PROTEZIONE
- MOVIMENTO
- METABOLISMO Ca

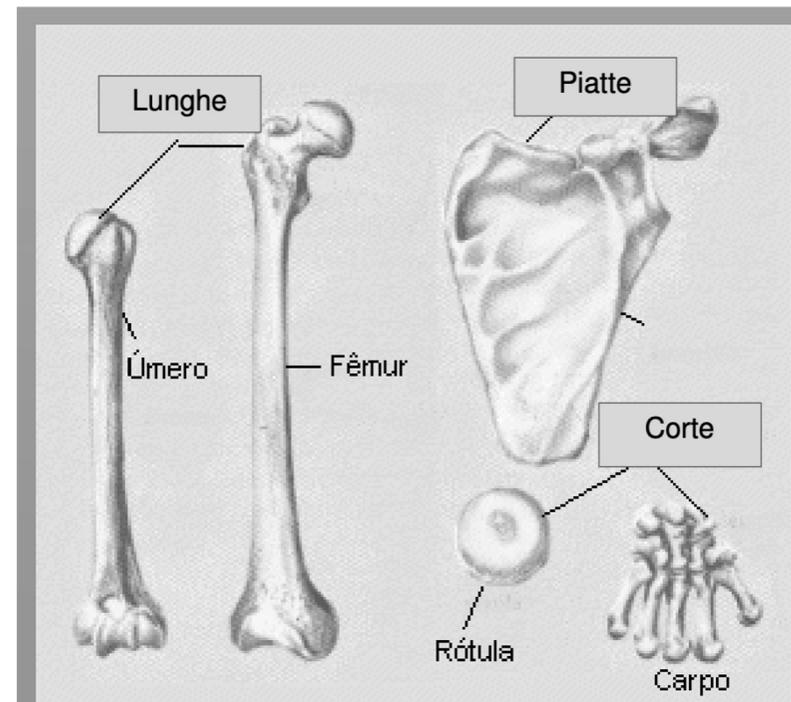
**Produzione delle cellule sanguigne: nelle estremità delle ossa lunghe (le epifisi) le ossa ospitano il midollo osseo rosso, tessuto emopoietico costituito da cellule staminali.**

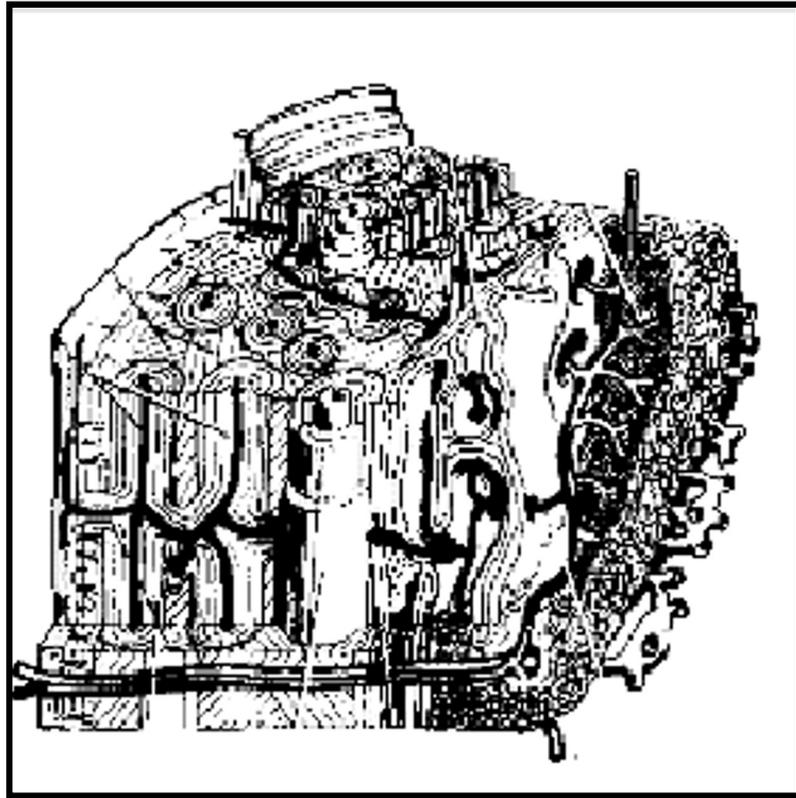
Le ossa possono essere classificate in tre tipi in base alla propria forma:

**Ossa lunghe** (es. femore, omero, falangi)

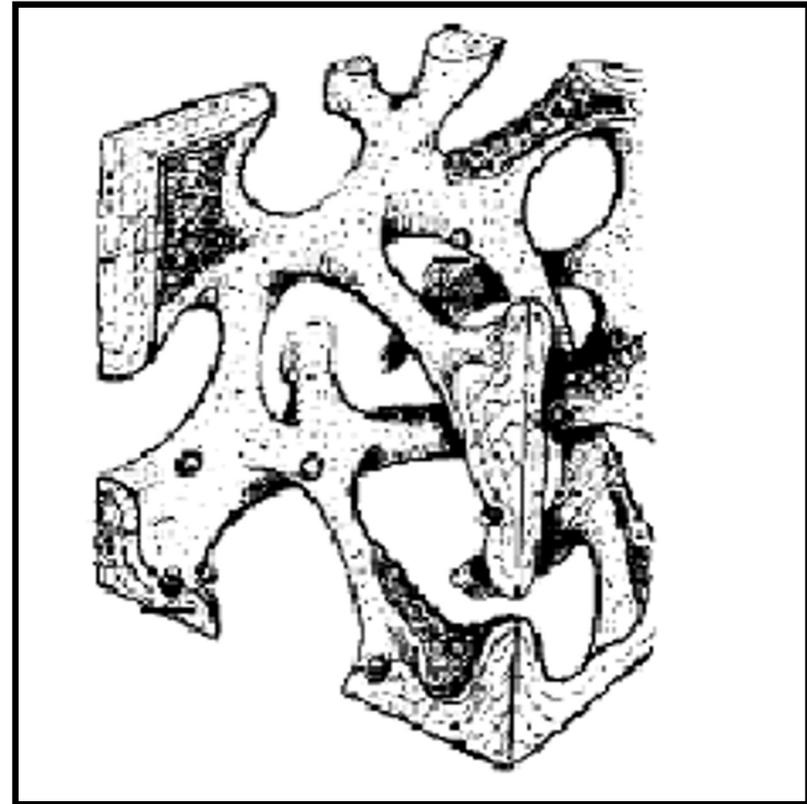
**Ossa piatte** scapola, la calotta cranica e lo sterno.

**Ossa corte:** ossa piccole e tozze, le vertebre e le ossa del carpo.





**Osso corticale**



**Osso trabecolare**

# TESSUTO OSSEO

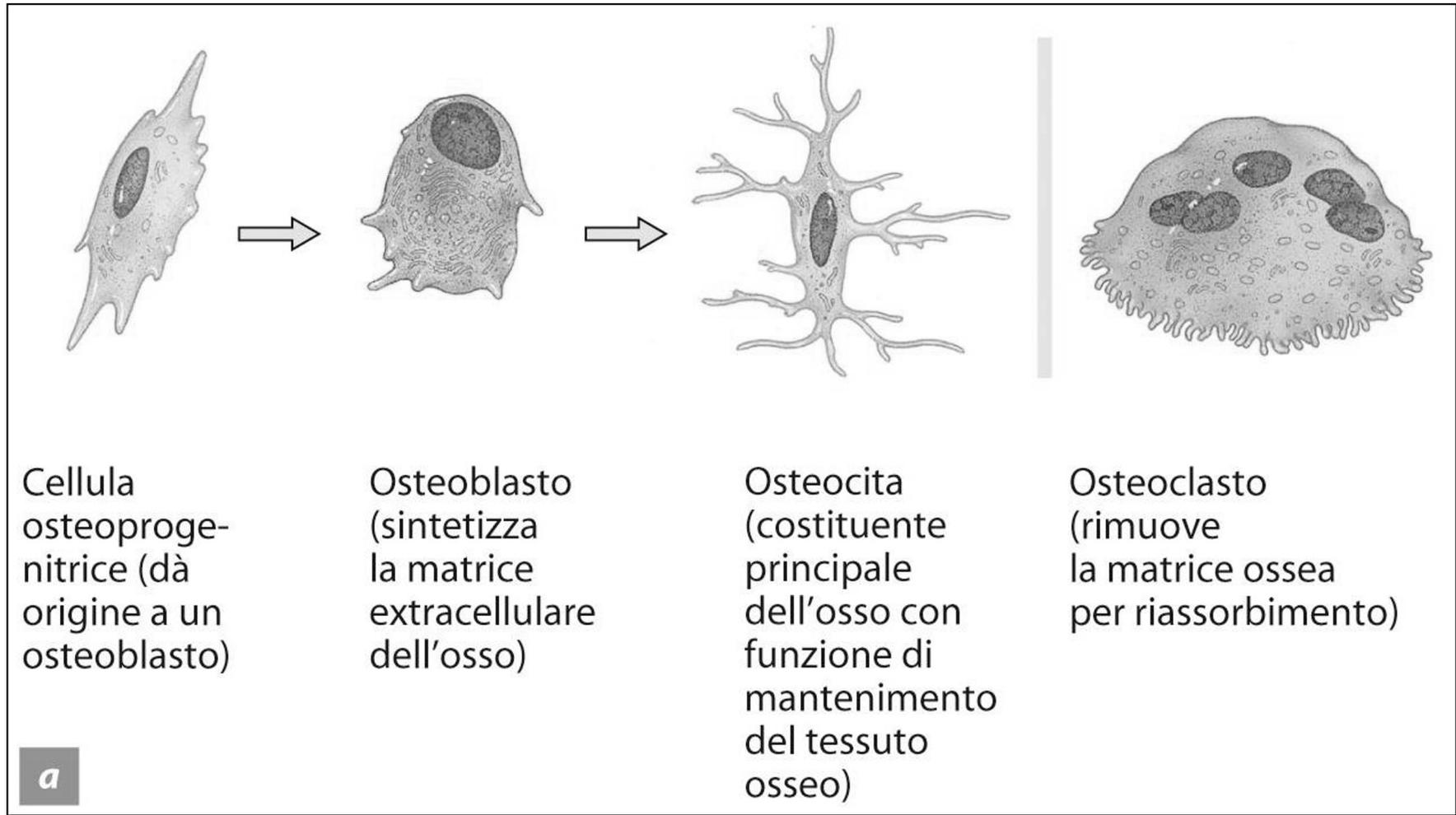
**Esso è costituito da tre componenti:**

- **Componente minerale-inerte, costituita essenzialmente da cristalli di fosfati di calcio  $CA_3(PO_4)_2 =$  IDROSSIAPATITE (60% VOLUME)**
- **Componente organica-matrice, costituita da grandi molecole proteiche (fibre di collagene) su cui si depositano i sali minerali (35% VOLUME)**
- **Componente cellulare, costituita da cellule specializzate che cooperano nel rinnovare continuamente il tessuto osseo per tutto l'arco della vita (<5% VOLUME)**

# LA STRUTTURA DELLE OSSA

- A livello microscopico, sono presenti quattro tipi di cellule:
- **cellule osteoprogenitrici**, cellule staminali non specializzate da cui originano gli osteoblasti;
- **osteoblasti**, sintetizzano e secernono collagene;
- **osteociti**, principali componenti del tessuto osseo;
- **osteoclasti**, secernono enzimi e acidi lisosomiali per digerire la matrice extracellulare.

# LA STRUTTURA DELLE OSSA



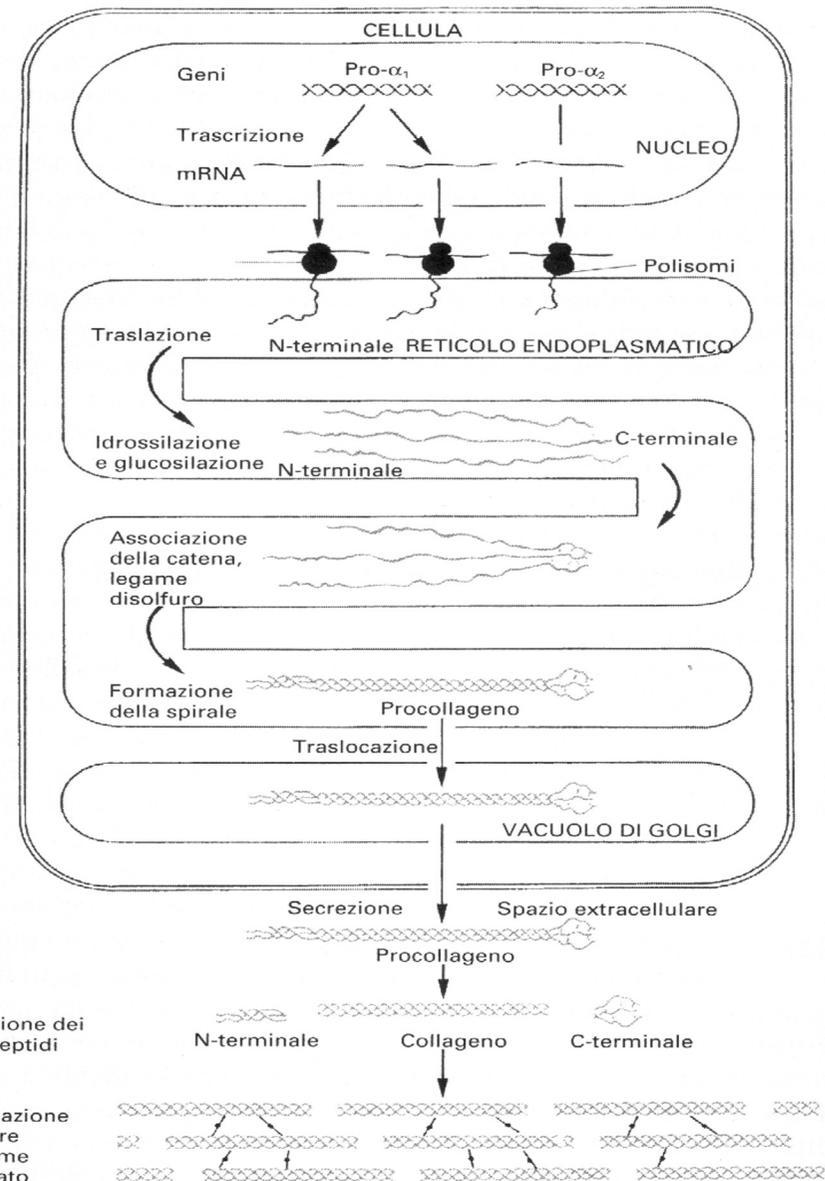
# COMPOSIZIONE DELLA MATRICE

**Il componente più abbondante è il Collagene di tipo I**

**(molecola di 300 kDa composta da 3 catene (2 catene  $\alpha_1$  e 1 catena  $\alpha_2$ ))**

**Le catene peptidiche contengono triplette di gli-pro-lis: pro e lis sono idrossilati**

**Il collagene viene sintetizzato come precursore (procollagene) avente una lunga serie di aa nelli porzioni amminoterminali e carbossiterninali. Queste estensioni verranno poi clivate durante i processi di secrezione e formazione.**

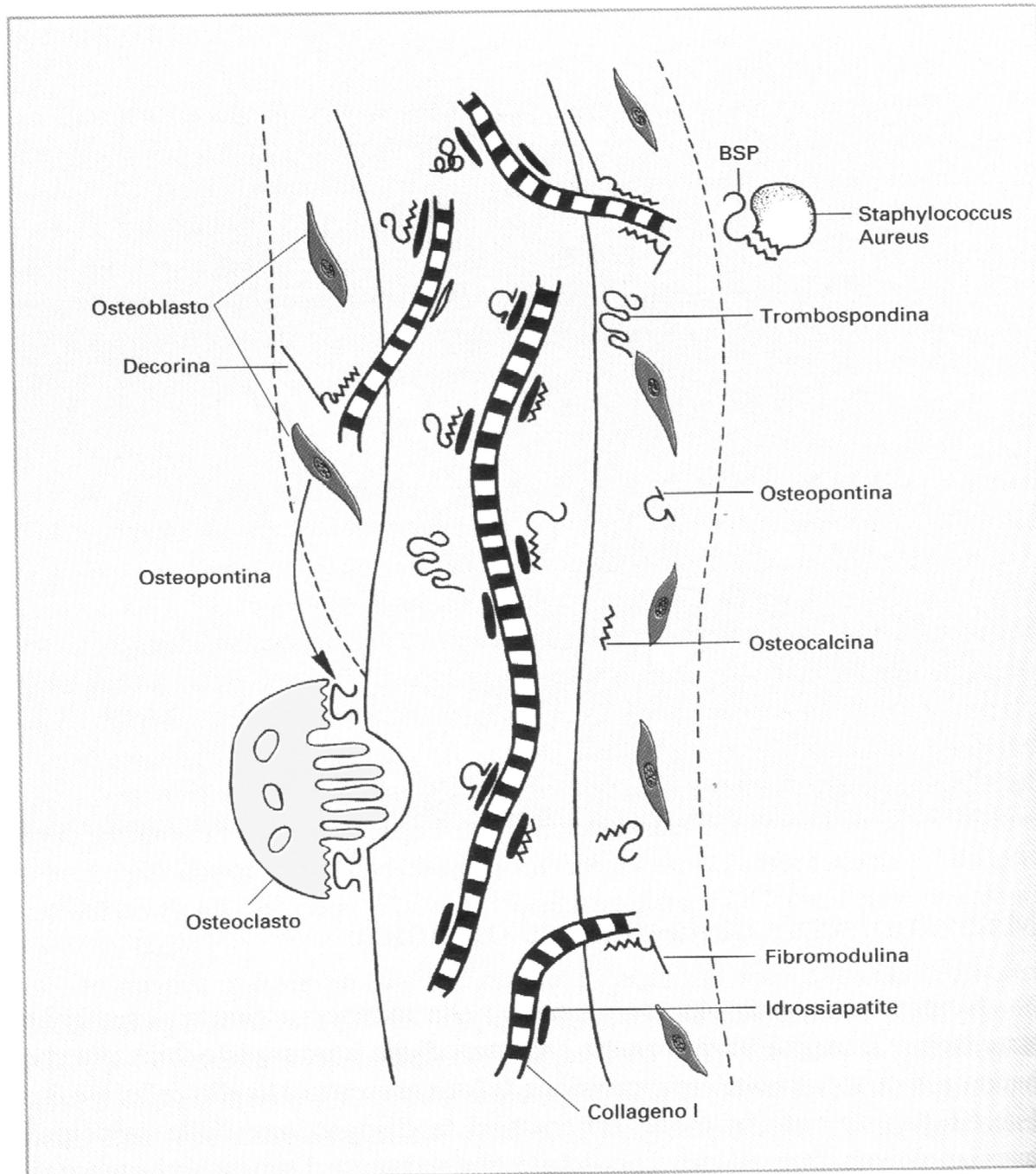


# ETEROPROTEINE (10%)

Sono definite eteroproteine perchè oltre alla componente proteica sono costituite da altre molecole, soprattutto di natura glucidica.

- Osteopontina è ricca di acido aspartico, lega idrossiapatite e svolge un ruolo importante nel processo di riassorbimento osseo.
- Osteonectina è fosforilata lega il calcio e partecipa al processo di mineralizzazione

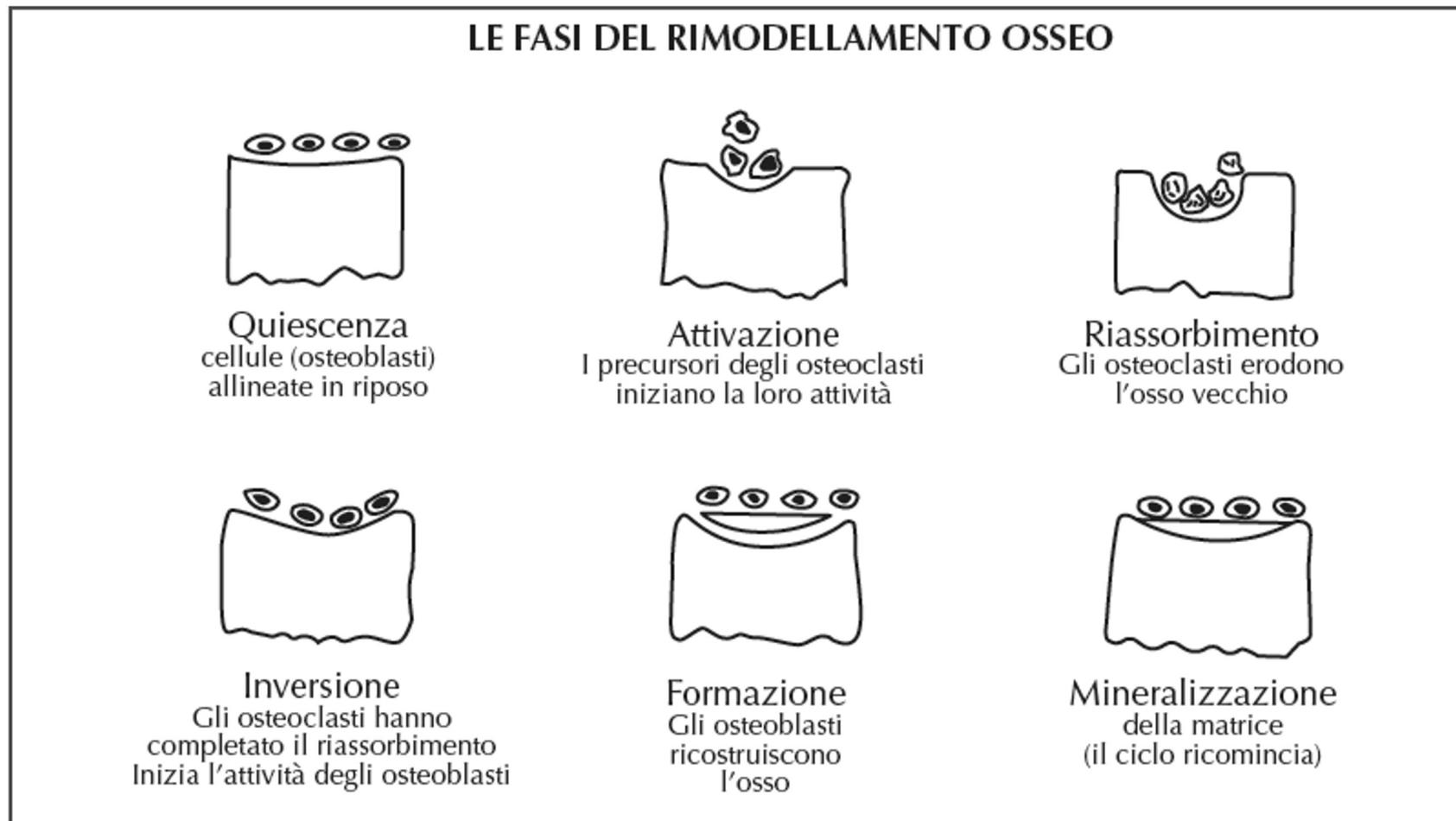
		Caratteristiche
Glicoproteine Acido-fosforilato	BSP (Bone sialoprotein)	Contiene ac. sialico. Interazione con l'integrina che lega la cellula Legami con l'idrossiapatite e gli osteoclasti Legami con l'idrossiapatite e il Ca <sup>2+</sup> Legami con l'idrossiapatite e gli osteoblasti Legami con il Ca <sup>2+</sup> e l'idrossiapatite
	Osteopontina Osteonectina Trombospondina Osteocalcina	
Proteoglicani	PG-S <sub>2</sub> (decorina)	Legami col collagene; inibizione sintesi collagene
	Fibromodulina	Inibizione sintesi collagene
	PG-S <sub>1</sub>	Abbondante nell'osso fetale; funzione sconosciuta
	62 KDa	Aumenta nell'osso adulto;
	85 KDa	funzione sconosciuta



i  
 i  
 i  
 i  
 .

# RIMODELLAMENTO OSSEO

Processo con cui l'osso viene continuamente rinnovato adattandosi alle diverse fasi della vita e alle diverse esigenze dell'organismo



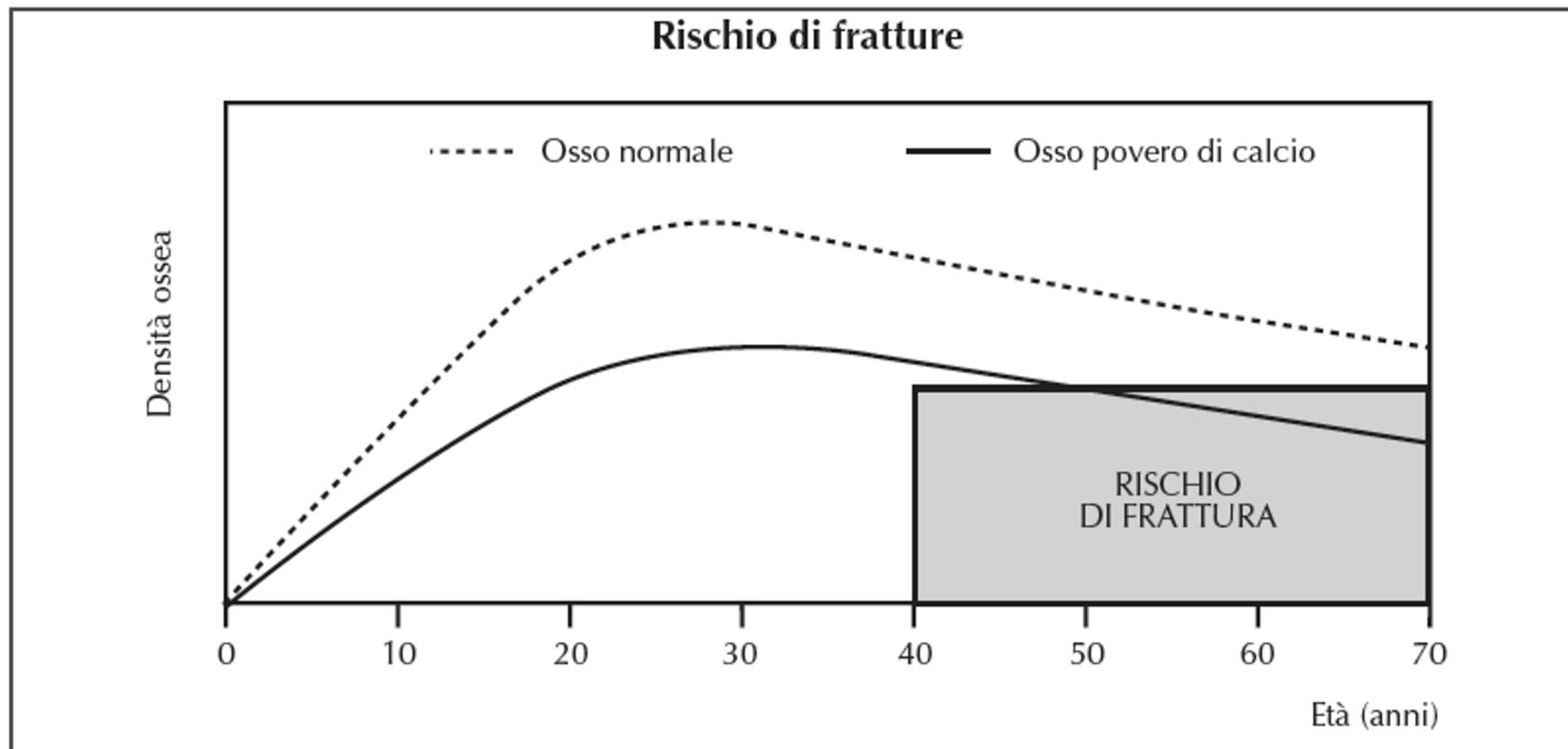
# PICCO DI MASSA OSSEA

**Dalla nascita fino all'età di circa 20 anni lo scheletro cresce e si sviluppa, le ossa aumentano di peso e volume mentre assumono la loro forma adulta definitiva.**

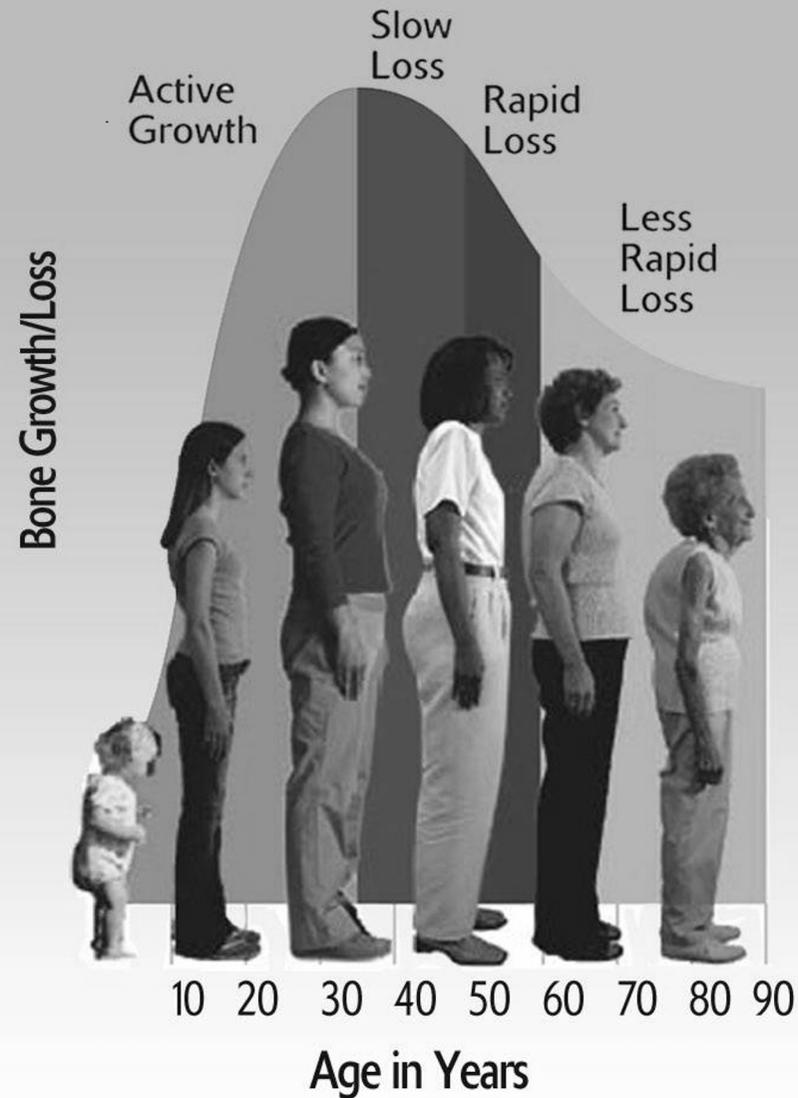
**In questa fase l'apposizione di nuovo osso prevale sul riassorbimento con aumento della massa ossea.**

**Alla fase di crescita segue una fase di consolidamento dello scheletro che può protrarsi fino ai 25-30 anni di età. Lo scheletro, pur non crescendo ulteriormente, si irrobustisce raggiungendo il cosiddetto *picco di massa ossea* ovvero il *livello massimo di contenuto in minerali*.**

# PICCO DI MASSA OSSEA



**After your mid-30s, you begin to slowly lose bone mass. Women lose bone mass faster after menopause, but it happens to men too.**



# **RIMODELLAMENTO OSSEO**

**Il rimodellamento osseo (osteoformazione e osteorassorbimento) è regolato da fattori di tipo genetico, ormonale e nutrizionale**

**I fattori fisiologici che favoriscono la formazione netta di osso sono:**

- Attività fisica con carico del peso del corpo**
- Normali livelli di ormoni sessuali**
- Ormone della crescita**
- Normale attività delle ghiandole paratiroidi**
- Normale attività delle ghiandole tiroidi**

# REGOLAZIONE DELL' OMEOSTASI DEL CALCIO E DEL FOSFATO

## Organi Bersaglio

- **Osso**
  - formazione/riassorbimento
- **Rene**
  - filtrazione/riassorbimento
- **Intestino**
  - assorbimento/secrezione

## Principali Ormoni

- **Paratormone (PTH)**
- **Vitamina D**
- **Calcitonina**

# Effetti biologici del Paratormone

<b>Rene</b>	<b>Aumenta il riassorbimento del calcio a livello del tubulo distale</b> <b>Aumenta l'attività della Vitamina D (<math>\uparrow</math> 1-<math>\alpha</math> idrossilasi)</b>
<b>Ossa</b>	<b>Aumenta il riassorbimento osseo (stimolazione degli osteoclasti)</b>
<b>Intestino</b>	<b>Indirettamente aumenta l'assorbimento di calcio agendo sulla sintesi della Vitamina D</b>

# VITAMINA D

## DUE FONTI DIETETICHE PRINCIPALI

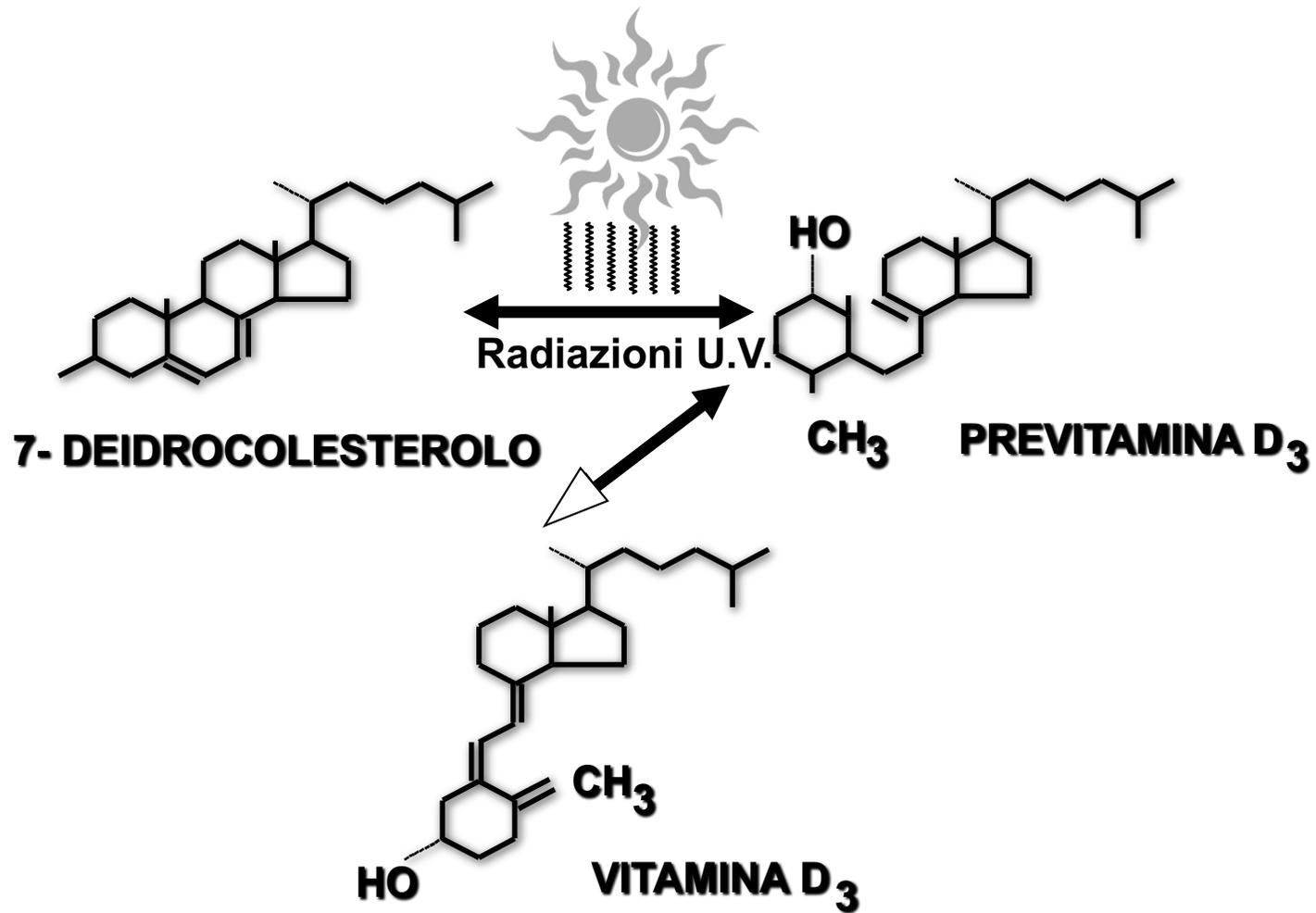
– **Ergocalciferolo (vitamina D<sub>2</sub>)**

**Deriva dalle piante e dai lieviti**

– **Colecalciferolo (vitamina D<sub>3</sub>) di origine animale**

- **Si ritrova nell' olio di pesce e nel tuorlo dell' uovo**
- **Deriva dal 7-deidrocolesterolo**
- **può essere sintetizzata a livello cutaneo**

# SINTESI CUTANEA DELLA VITAMINA D<sub>3</sub>



# **Effetti biologici del calcitriolo (forma attiva della Vitamina D o 1,25 (OH)<sub>2</sub> diidrossicolecalciferolo)**

**Intestino** • **Aumenta l'assorbimento intestinale di calcio**

**Ossa** • **Aumenta la mineralizzazione ossea**

**Rene** • **Favorisce il riassorbimento di calcio e sembra regolare la propria sintesi**

# **Effetti biologici della Calcitonina**

**Rene Riduce il riassorbimento del calcio  
e del fosfato**

**Ossa Inibisce il riassorbimento di calcio  
e  $\text{PO}_4$**

# La Vitamina D è contenuta in alcuni alimenti come:

Alimento	UI di Vitamina D ogni 100 grammi
Olio di fegato di merluzzo	8500
Anguilla	5000
Salmone	650
Tuorlo d' uovo	350
Sardine	300
Funghi	150-300
Uova	200
Formaggio Emmenthal	100

# VITAMINA D

**Un elemento necessario alla salute dello scheletro**

**La vitamina D è prevalentemente di origine endogena in quanto la sua produzione avviene a livello cutaneo stimolata dalla luce solare.**

**Piccole quantità di questa vitamina si trovano anche in alcuni alimenti (in particolare il tuorlo dell'uovo) e in alcuni pesci (salmone, aringa, tonno).**

**La fonte 'alimentare' più ricca di vitamina D è l'olio di fegato di merluzzo.**

**Possibili carenze di questa vitamina sono legate più alla ridotta esposizione al sole che a carenze alimentari.**

# **L' IMPORTANZA DEL CALCIO PER LA SALUTE OSSEA**

**Il calcio è un elemento ampiamente diffuso in natura; nel nostro organismo il calcio è presente soprattutto nel tessuto osseo, dove rappresenta il 99% del calcio totale del nostro organismo.**

**Il calcio viene assunto con gli alimenti. Tuttavia solo il 30% del calcio ingerito viene assorbito a livello intestinale. Inoltre un individuo adulto 'perde' quotidianamente circa 300 mg di calcio. Il fabbisogno minimo calcolato di calcio è di 55 mg al giorno.**

**La migliore fonte di calcio è rappresentata da latte e latticini (yogurt, formaggi).**

# **Livelli raccomandati di calcio e vitamina D durante le varie fasi della vita**

<b>Età</b>	<b>Apporto di calcio (mg/die)</b>	<b>Esposizione al sole e Vitamina D (IU / die)</b>
<b>&lt; 6 mesi</b>	<b>210-400</b>	<b>Esposizione al sole &gt; 10min</b>
<b>&lt;1 anno</b>	<b>270-600</b>	<b>Esposizione al sole &gt; 10min</b>
<b>1-10</b>	<b>500-1200</b>	<b>Esposizione al sole &gt; 10min</b>
<b>11-20</b>	<b>800-1300</b>	<b>Esposizione al sole &gt; 10min</b>
<b>21-50</b>	<b>1000</b>	<b>200</b>
<b>&gt;50</b>	<b>1200-1500</b>	<b>400-600</b>

# **MARCATORI BIOCHIMICI DEL RICAMBIO OSSEO**

## **MARCATORI DELLA NEOFORMAZIONE OSSEA**

**OSTEOCALCINA**

**FOSFATASI ALCALINA (ALP)**

**FRAMMENTI DEL PROCOLLAGENO**

# OSTEOCALCINA

Proteina di 49 aa sintetizzata dagli osteoblasti e rappresenta il 15-20% delle proteine non collagene.

La sua sintesi e' stimolata dalla vitamina D; essa gioca un ruolo nel processo di mineralizzazione ossea

Il suo precursore, la pro-osteocalcina, contiene 3 residui di acido glutammico che sono carbossilati in una reazione dipendente dalla vitamina K.

Questa reazione rende l'osteocalcina molto più affine al legame con il calcio e all'idrossiapatite. Questo processo e' ridotto negli anziani.

# **L' OSTEOCALCINA E' UN MARCATORE DELL' OSTEOFORMAZIONE**

**OSTEOCALCINA PLASMATICA HA SIGNIFICATO DI  
OSTEOFORMAZIONE**

**Valori riferimento:**

**f fertili 6.5-42.3 ng/mL; menopausa 5.4-59.1 ng/mL;**

**m 4.6-65.4 ng/mL**

**AUMENTA DURANTE L' ACCRESCIMENTO E DOPO LA MENOPAUSA**

# FOSFATASI ALCALINA (ALP)

**Le fosfatasi sono una classe di enzimi (idrolasi) che catalizzano la rimozione di gruppi fosfato.**

**In relazione al pH in cui operano, si distinguono due tipi di fosfatasi: la *fosfatasi acida (ACP)* e la *fosfatasi alcalina (ALP)*.**

**Ci sono differenti isoenzimi dellaALP:**

**placenta, tessuto osseo, epatocita, intestino, rene**

**AUMENTO DELLA ALP NELL'ETA' INFANTILE E NELL' ADOLESCENTE**

**AUMENTO DEL 40-50% DOPO LA MENOPAUSA**

**DOPO UNA FRATTURA**

# **FRAMMENTI DEL PROCOLLAGENO** **(frammenti C- e N-terminali)**

**POCO UTILIZZATI**

**RIFLETTONO L ' ATTIVITA ' DELLA**  
**SINTESI OSTEOLASTICA**

# **MARCATORI DEL RIASSORBIMENTO OSSEO**

**IDROSSIPROLINA**

**LEGAMI CROCIATI DEL COLLAGENO**

**FOSFATASI ACIDA PLASMATICA**

# **IDROSSIPROLINA**

**È una prolina idrossilata; è un amminoacido componente del collagene (ne costituisce circa il 14%). Si trova quasi esclusivamente in questa proteina.**

**il 90% dell' idrossiprolina urinaria viene dalla degradazione del collagene**

**L' escrezione urinaria aumenta in conseguenza di un maggior catabolismo del collagene di tipo I**

**In menopausa aumenta del 50%**

# **LEGAMI CROCIATI DEL COLLAGENO**

**PIRIDINOLINA E DEOSSIPRIDINOLINA SI FORMANO DOPO LA FORMAZIONE DEI LEGAMI CROCIATI TRA LE MOLECOLE DI COLLAGENO MATURO**

**MARCATORI ATTIVITA' OSTEOCLASTICA**

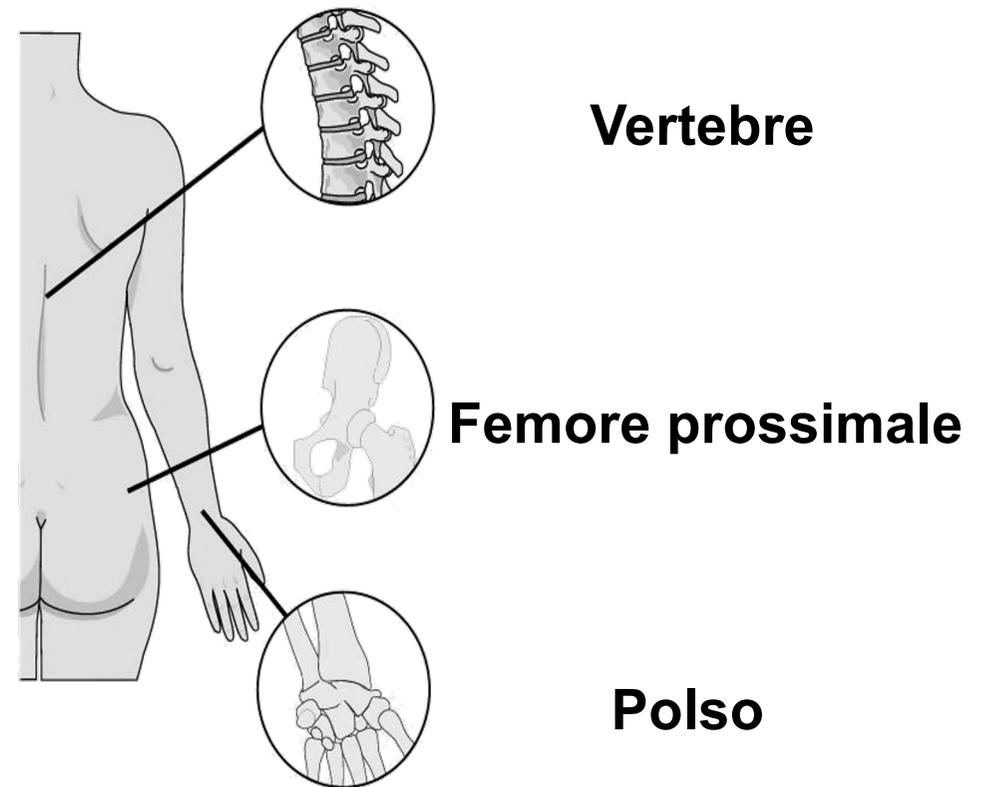
**SI DOSANO SULLE URINE DELLE 24H:**

**IL RAPPORTO PIRIDINOLINA/DEOSSIPIR.  
E' 3.5:1**

# OSTEOPOROSI

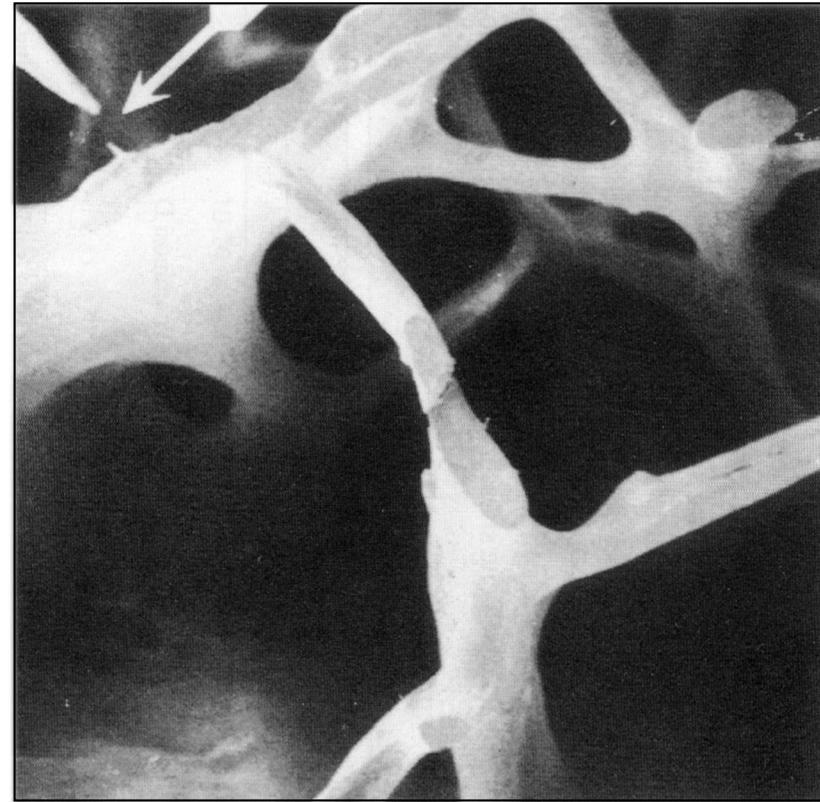
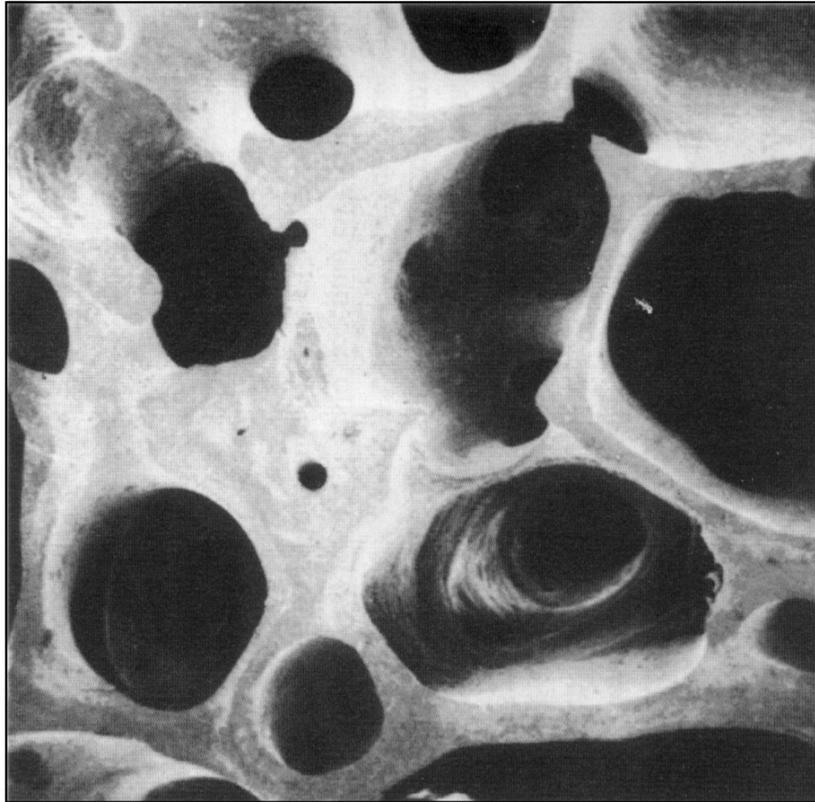
***una patologia  
caratterizzata da  
diminuita massa ossea e  
deterioramento della  
microarchitettura del  
tessuto osseo, che  
comportano aumentata  
fragilità ossea e  
conseguente aumento  
del rischio di fratture***

## Frequenti sedi di fratture



# MICROFOTOGRAFIA OSTEOPOROSI

Microfotografie a scansione elettronica di biopsie della cresta iliaca



Da: Dempster Dw et al .A simple method of correlative light and scanning electron microscopy oh human iliac crest bone biopsies.

Journal of Bone and Mineral Research 1986; 1:21-5

# **Osteoporosi: principali fattori di rischio**

---

## **GENETICI o COSTITUZIONALI (*Non modificabili*)**

- Sesso
- Età
- Familiarità
- Razza (Bianca o Asiatica)
- Menarca tardivo e/o Menopausa Precoce

## **STILE DI VITA e ASPETTI NUTRIZIONALI (*Modificabili*)**

- Basso apporto alimentare di calcio e Vitamina D
- Fumo
- Abuso di sostanze alcoliche e caffeina
- Peso corporeo
- Ridotta attività fisica (Sedentarietà)
- Immobilizzazione prolungata
- Farmaci (Corticosteroidi, Anticonvulsivanti...)
- Patologie Associate (Ipogonadismo...)

# Classificazione Osteoporosi

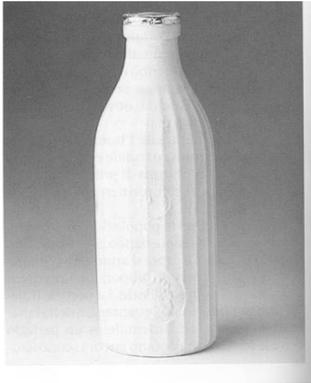
- **Primaria**

Postmenopausale, senile.

- **Secondaria**

ipercorticosurrenalismo, malattie infiammatorie intestinali, epatopatie, ipertiroidismo, iperparatiroidismo, insufficienza renale, ipogenitalismo, terapia cortisonica protratta, carenze alimentari severe.

# PREVENZIONE DELL' OSTEOPOROSI



Adeguate apporto  
di Ca e vit. D



Astensione  
dal fumo



Evitare abuso  
alcool

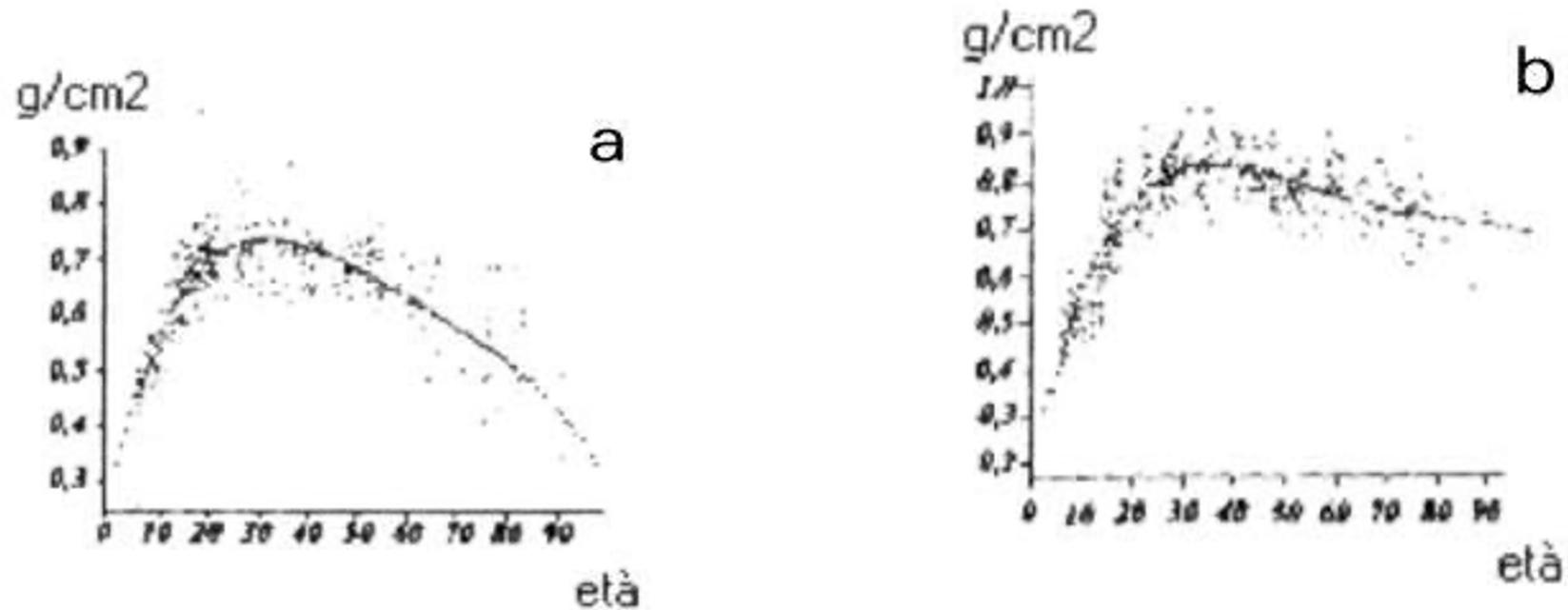


Attività fisica



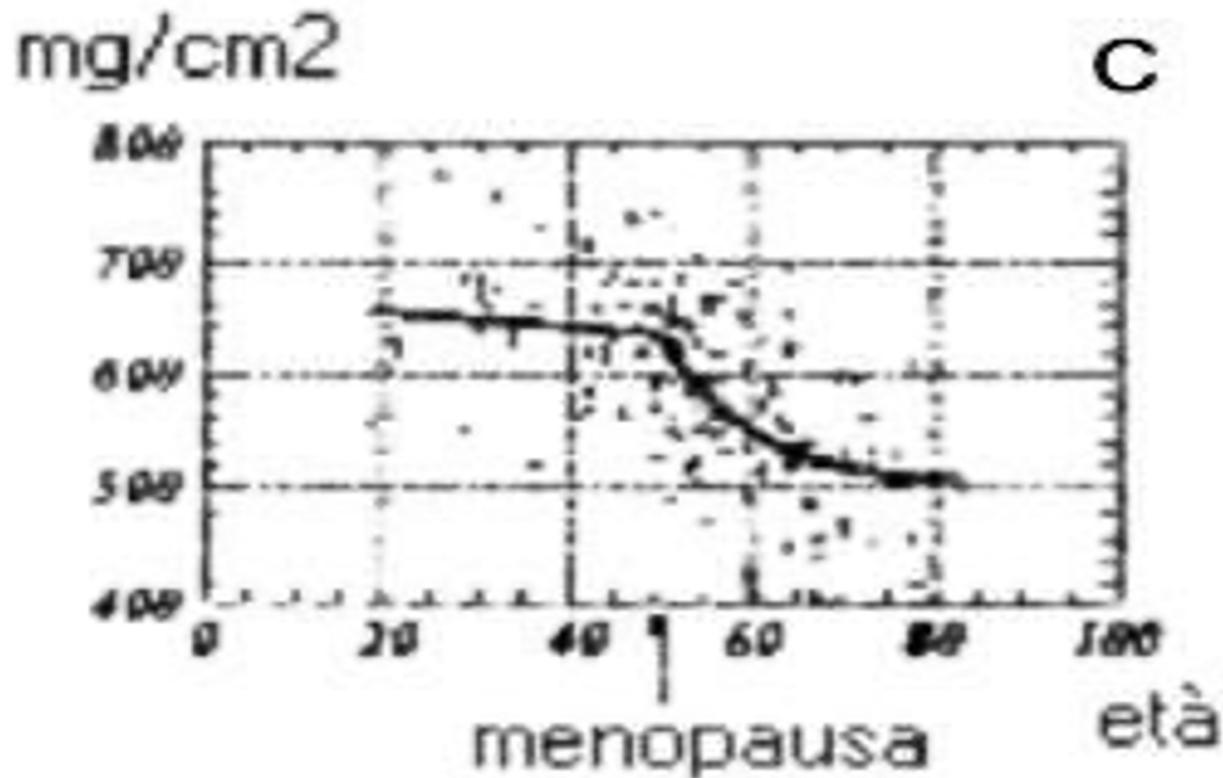
...nella donna in  
menopausa eventuale  
terapia ormonale

# Contenuto minerale osseo

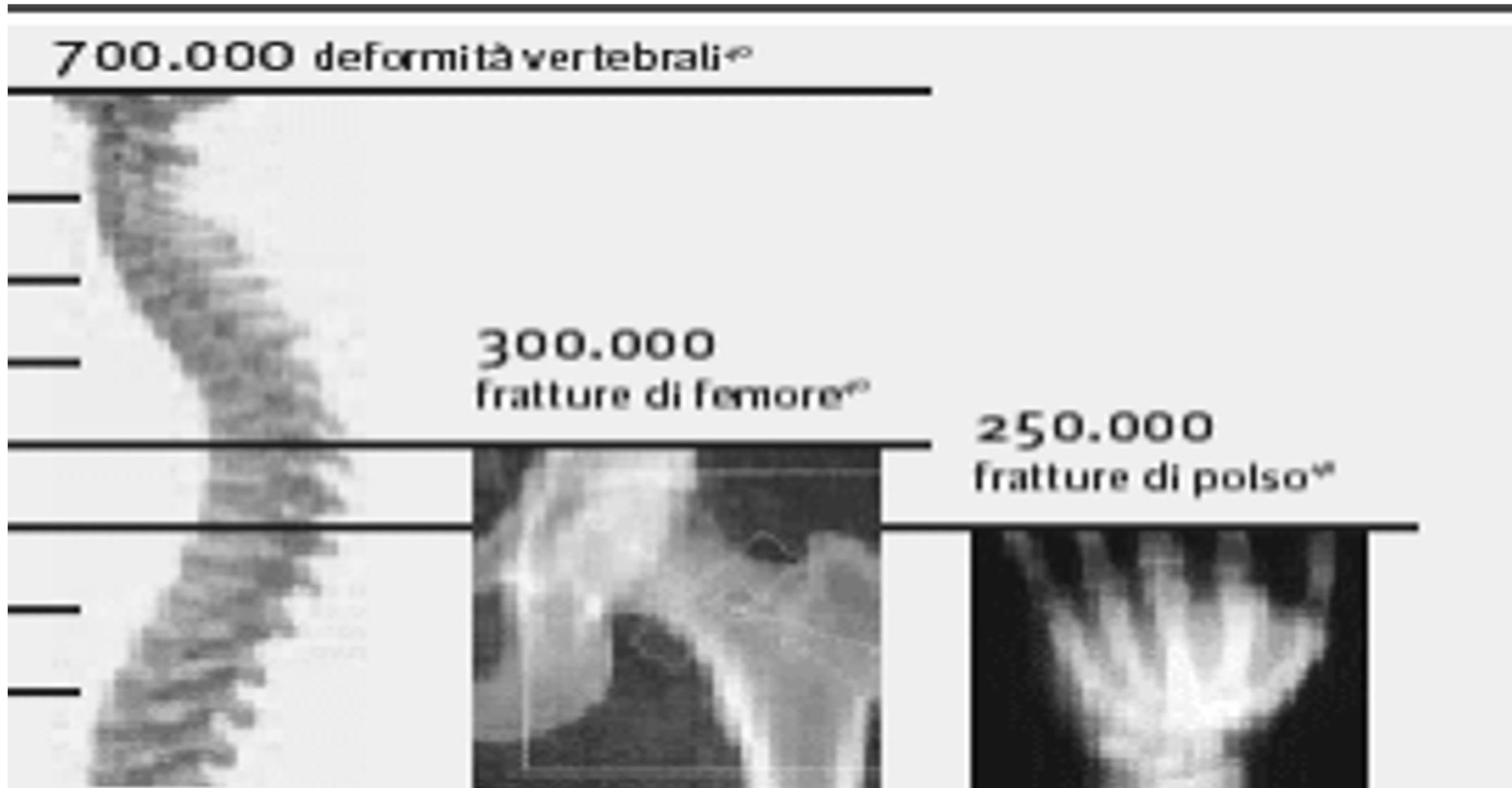


**Curva di discesa dei valori di contenuto minerale osseo in femmine (a) e maschi (b) in rapporto all'età**

# Perdita del contenuto minerale osseo

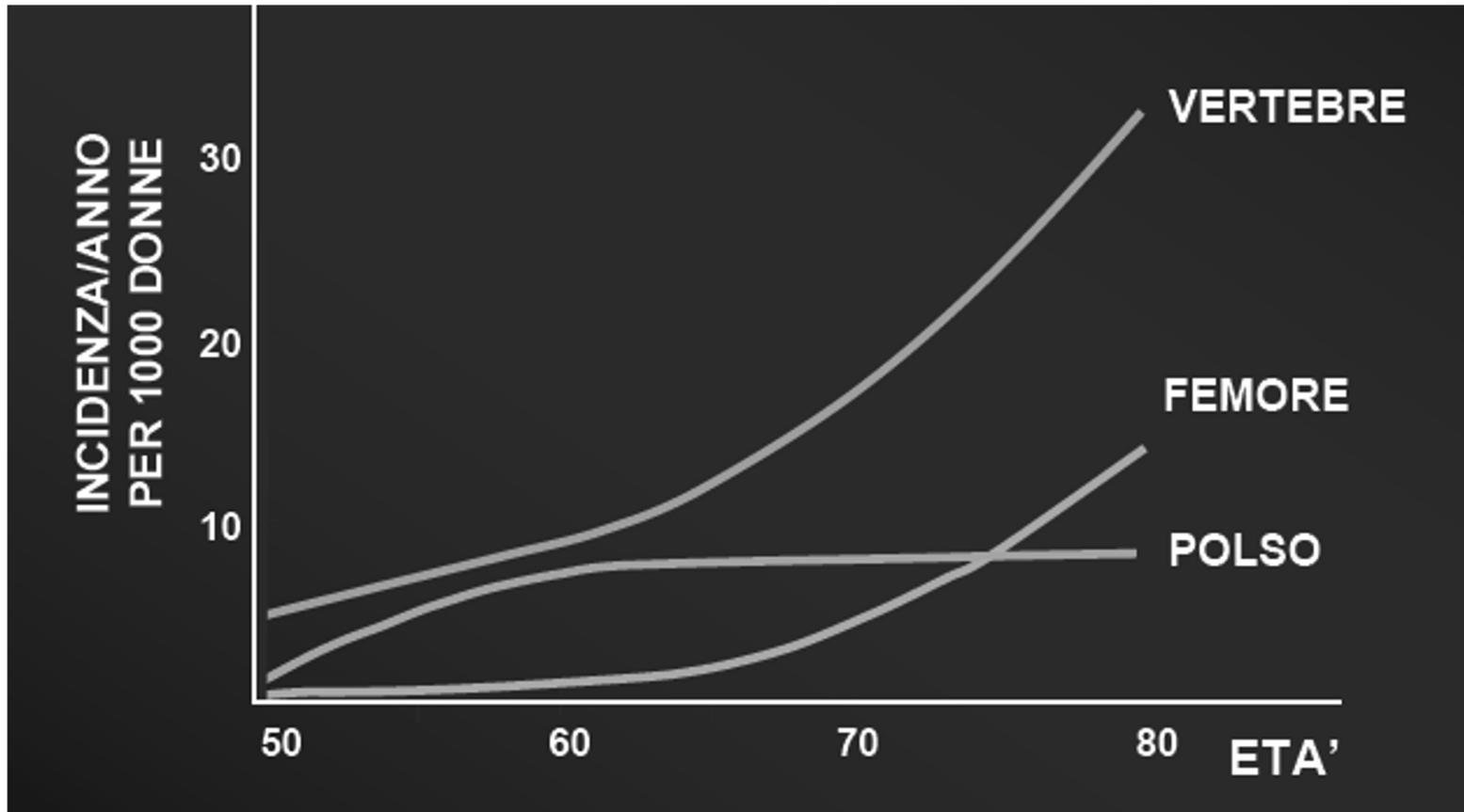


**Curva di perdita del contenuto minerale osseo dell'avambraccio in 162 donne sane sia in pre- che in post-menopausa.**



L'osteoporosi causa 1,5 milioni di fratture ogni anno

# Incidenza fratture polso, vertebre e femore in donne dopo i 50 anni



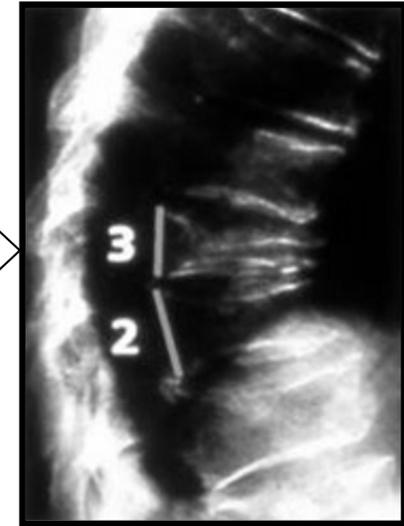
Adattata da: Wasnich RD. Epidemiology of Osteoporosis. In Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 4th Edition. Lippincott: Philadelphia 1999; pp 257-259.

# ESITI DELLE FRATTURE



**x 5**

**Una frattura vertebrale aumenta di 5 volte il rischio di una nuova frattura vertebrale entro un anno dall'evento**  
*(R. Lindsay JAMA 2001; 285:320-323)*



**x 2**

**Una frattura vertebrale dopo i cinquanta anni raddoppia il rischio di frattura di femore.**  
*(Cumming .N. Engl Journal of medicine 1995 V. 322,767-773)*



# Diagnosi Osteoporosi

## ➤ Radiografia

(alterazioni rilevabili con perdite della massa ossea del 30-40%)

## ➤ MOC (mineralometria ossea computerizzata)

- BMD (densità minerale ossea)

## ➤ Indagini ematologiche e biochimico-cliniche

- diagnosi differenziale osteoporosi primitiva o secondaria

- attività metabolica dello scheletro (marker turnover osseo)

# **DIAGNOSTICA STRUMENTALE**

**Tra le diverse metodiche diagnostiche disponibili, la Mineralometria Ossea Computerizzata (MOC), è quella che presenta il miglior rapporto costi/benefici.**

**La MOC con tecnica DXA (Dual Xray Absorptiometry) è una metodica radiologica che permette di misurare, in modo molto affidabile e riproducibile, la massa ossea.**

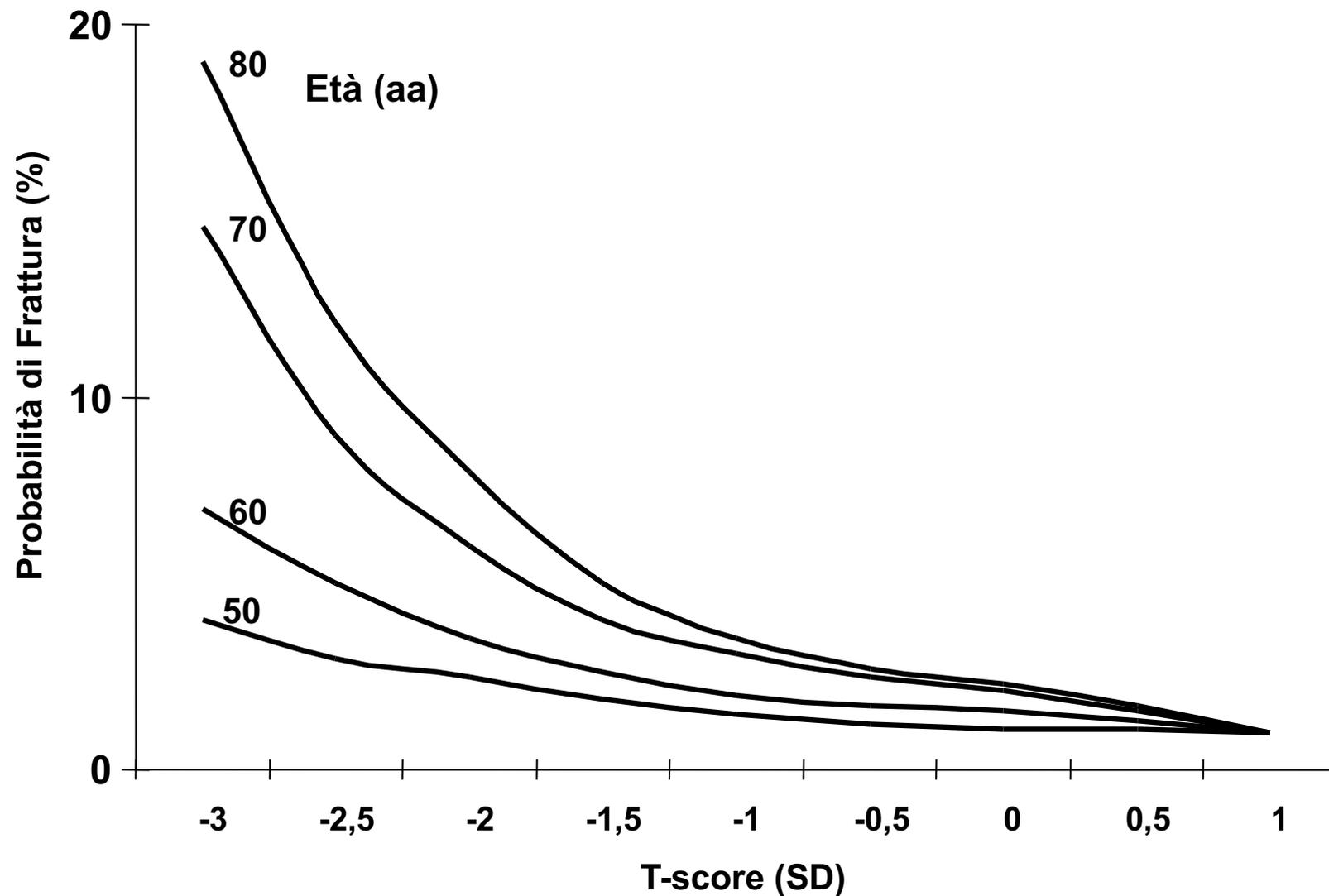
**La densità minerale ossea (body mineral density, BDM) rappresenta il rapporto tra la massa e l'area del segmento osseo esaminato e costituisce di fatto un indice di densità ossea.**

**L'esame può essere eseguito a livello dell'avambraccio, della colonna lombare, del femore o dell'intero scheletro**

## **Definizioni diagnostiche secondo i valori densitometrici in T-score (OMS)**

<b>T-score</b>	<b>Diagnosi</b>
<b>Compresi tra +1 e -1</b>	<b>Normale</b>
<b>Inferiore a -1</b>	<b>Osteopenia</b>
<b>Inferiore a -2.5</b>	<b>Osteoporosi</b>
<b>Inferiore a -2.5 e con frattura</b>	<b>Osteoporosi severa</b>

# Correlazione fra Massa Ossea e rischio di frattura in base all'età



# **Parametri biochimico-clinici per il monitoraggio dell' Osteoporosi**

## **Esami di primo livello**

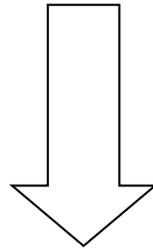
- Emocromo
- Calcemia/Fosforemia
- Fosfatasi alcalina
- Transaminasi
- Creatinemia
- Calciuria

## **Esami di secondo livello**

- TSH
- vitamina D sierica
- Paratormone sierico
- Markers del turnover osseo
- Esami per patologie associate
- Elettroforesi proteine urinarie

# **L' attività fisica nella prevenzione dell' osteoporosi**

**Nel giovane per il raggiungimento di un adeguato picco di massa ossea.**



**Nell' età adulta nel preservare il patrimonio osseo dall' aumentato riassorbimento osseo.**

## **Quale esercizio?**

**Il rimodellamento è stimolato dalla forza di gravità**

- **In carico**
- **Vigoroso**
- **Ad alto impatto**
- **Più di forza che di resistenza**
- **Con massimo peso e poche rip**
- **Almeno 3v a settimana**
- **Preceduto da riscaldamento e seguito da idoneo defaticamento**

**Per tentare di ridurre l' impatto sanitario e sociale di una patologia per lo più asintomatica come l' OSTEOPOROSI, è importante perseguire un approccio di *prevenzione* e di *sensibilizzazione*, sui vantaggi collegati all' adozione di stili di vita sani.**

## **IMPORTANTE**

- Partecipare sin da piccoli alle attività fisiche**
- Praticare regolarmente un' attività fisica per consolidare la struttura ossea in età giovanile**
- Le donne (soprattutto in menopausa) devono assicurarsi un apporto costante di alimenti ricchi di calcio e di Vitamina D**
- Incoraggiare le donne più anziane a praticare attività fisica regolare**
- Importante l' esposizione ai raggi solari per incrementare la produzione di Vitamina D**