

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

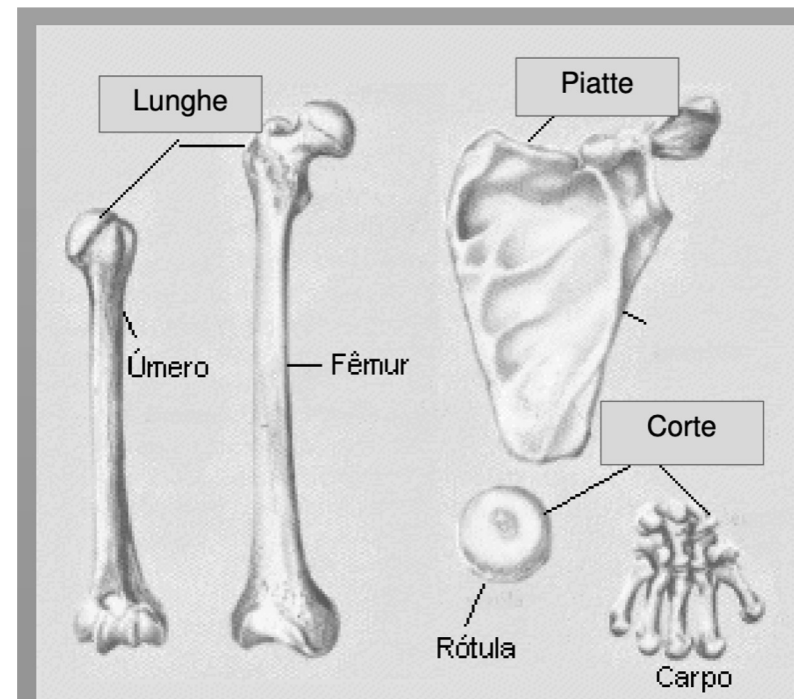
Produzione delle cellule sanguigne: nelle estremità delle ossa lunghe (le epifisi) le ossa ospitano il midollo osseo rosso, tessuto emopoietico costituito da cellule staminali.

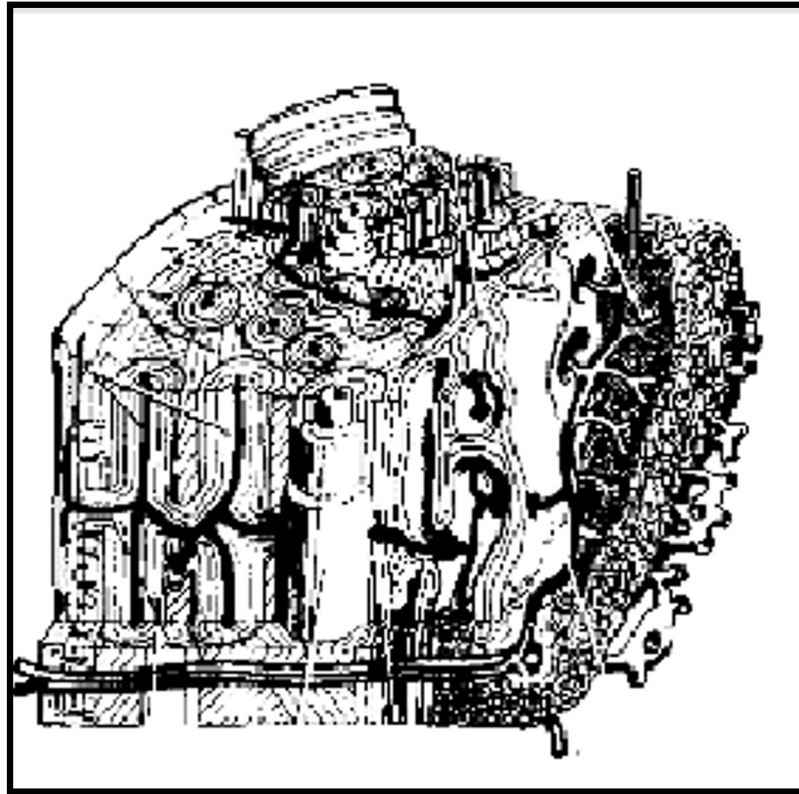
Le ossa possono essere classificate in tre tipi in base alla propria forma:

Ossa lunghe (es. femore, omero, falangi)

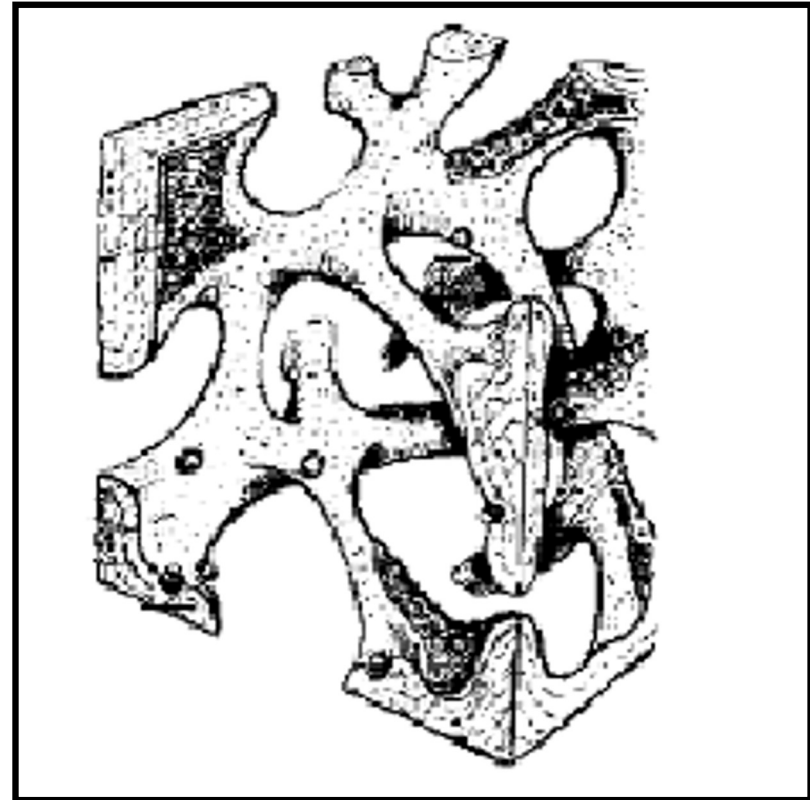
Ossa piatte scapola, la calotta cranica e lo sterno.

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)

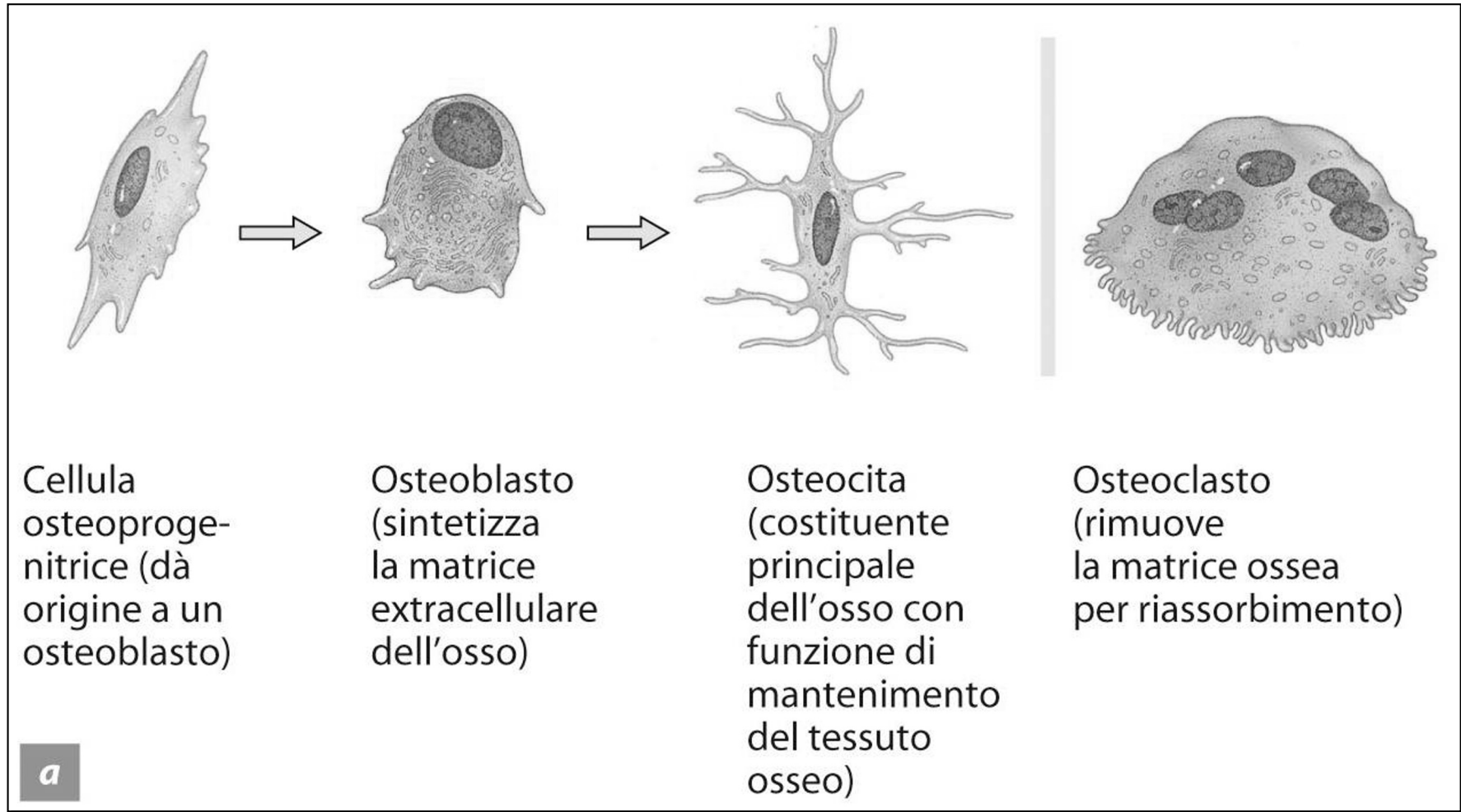
•Componente organica-matrice, costituita da grandi molecole proteiche (fibre di collagene) su cui si depositano i sali minerali (35% VOLUME)

•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



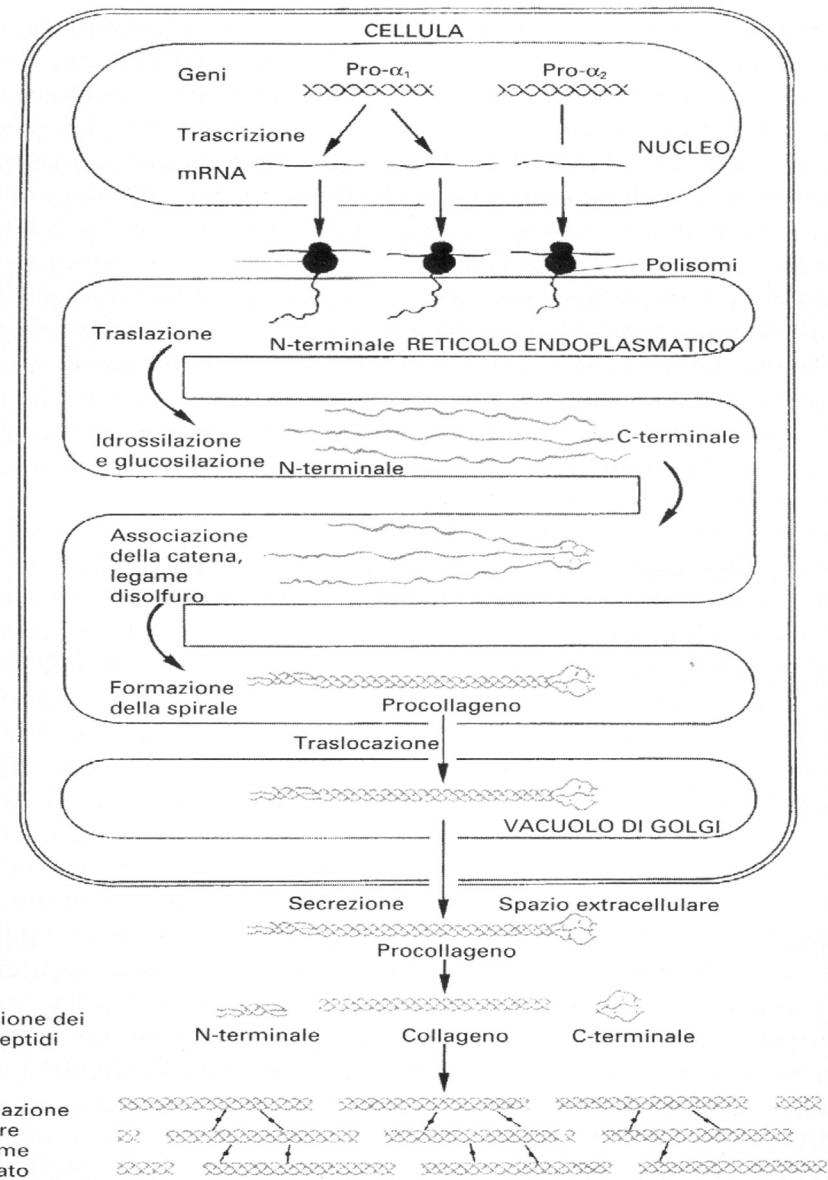
COMPOSIZIONE DELLA MATRICE

Il componente più abbondante è il Collagene di tipo I

(molecola di 300 kDa composta da 3 catene (2 catene α_1 e 1 catena α_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.

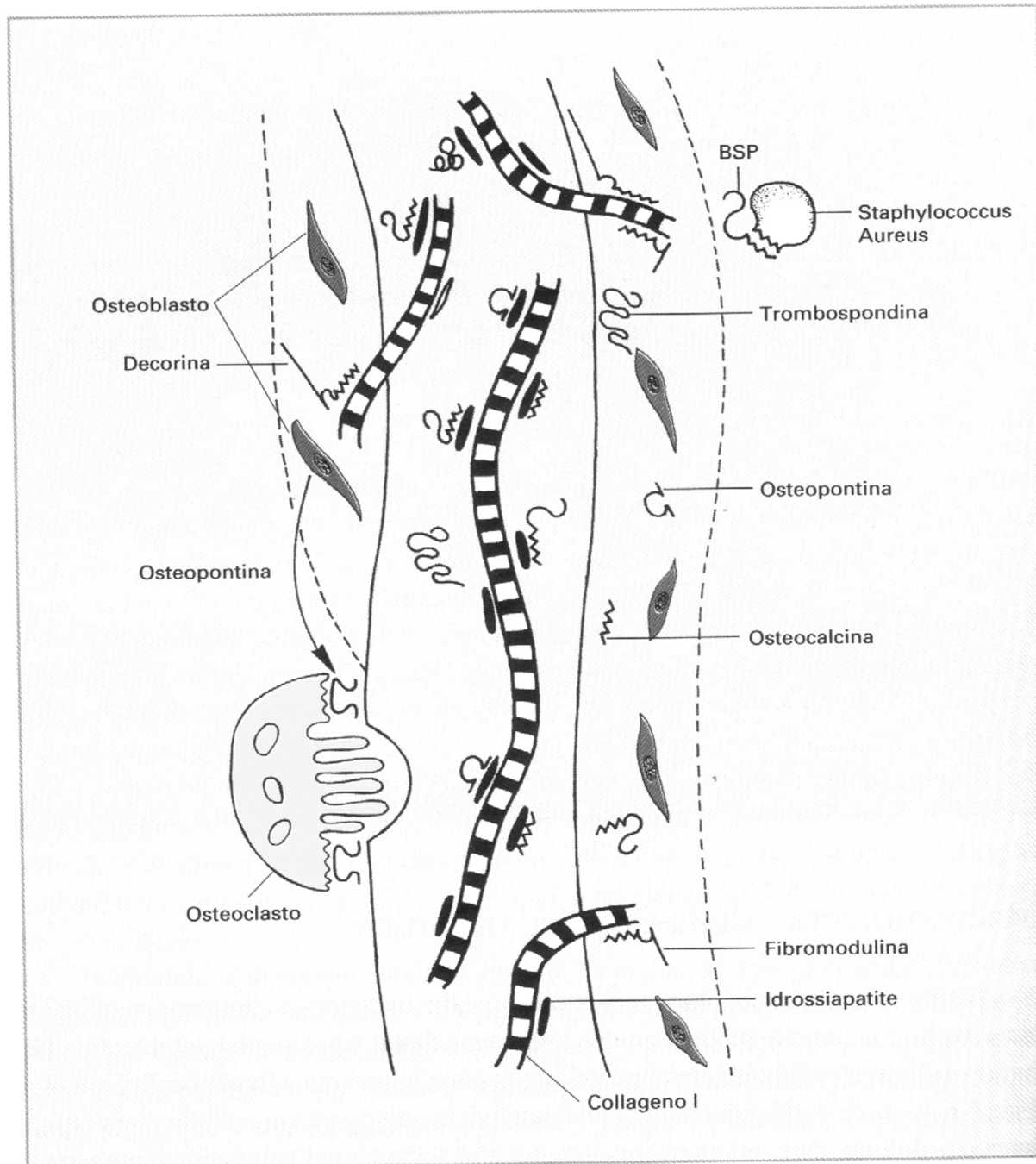


ETEROPROTEINE (10%)

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

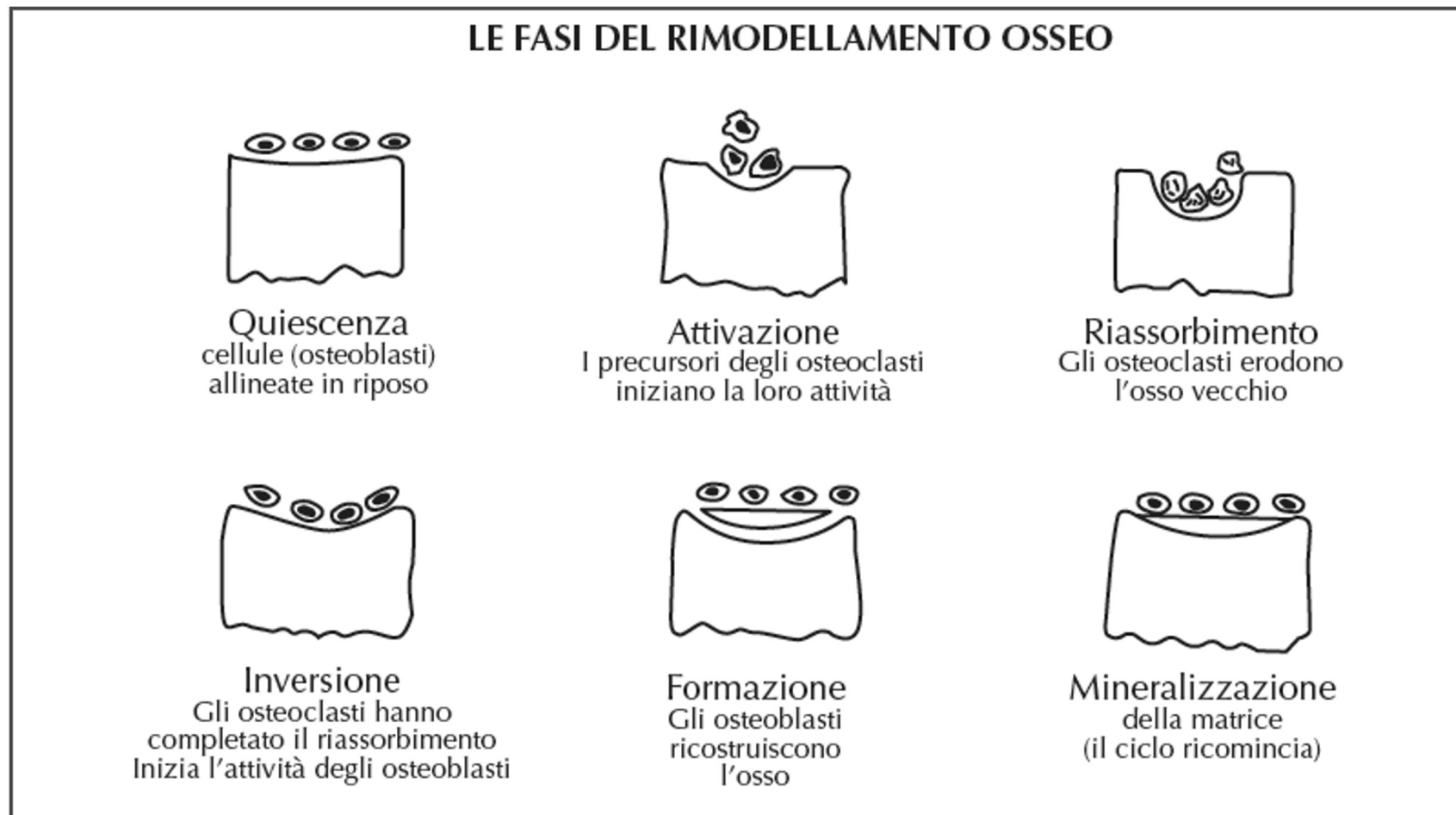
		Caratteristiche
Glicoproteine Acido-fosforilato	BSP (Bone sialoprotein)	Contiene ac. sialico. Interazione con l'integrina che lega la cellula Legami con l'idrossiapatite e gli osteoclasti Legami con l'idrossiapatite e il Ca ²⁺ Legami con l'idrossiapatite e gli osteoblasti Legami con il Ca ²⁺ e l'idrossiapatite
	Osteopontina Osteonectina Trombospondina Osteocalcina	
Proteoglicani	PG-S ₂ (decorina)	Legami col collagene; inibizione sintesi collagene
	Fibromodulina	Inibizione sintesi collagene
	PG-S ₁	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



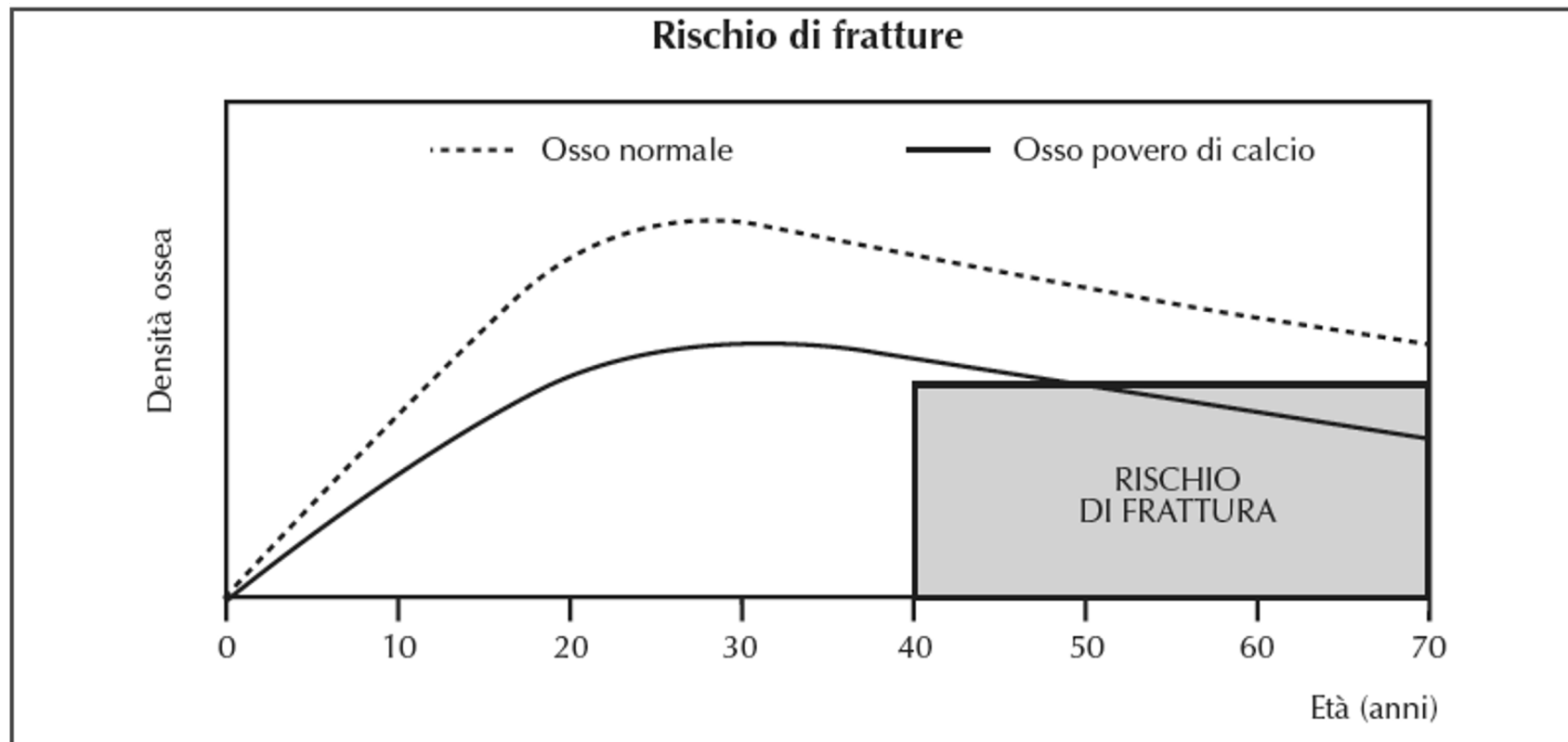
PICCO DI MASSA OSSEA

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.

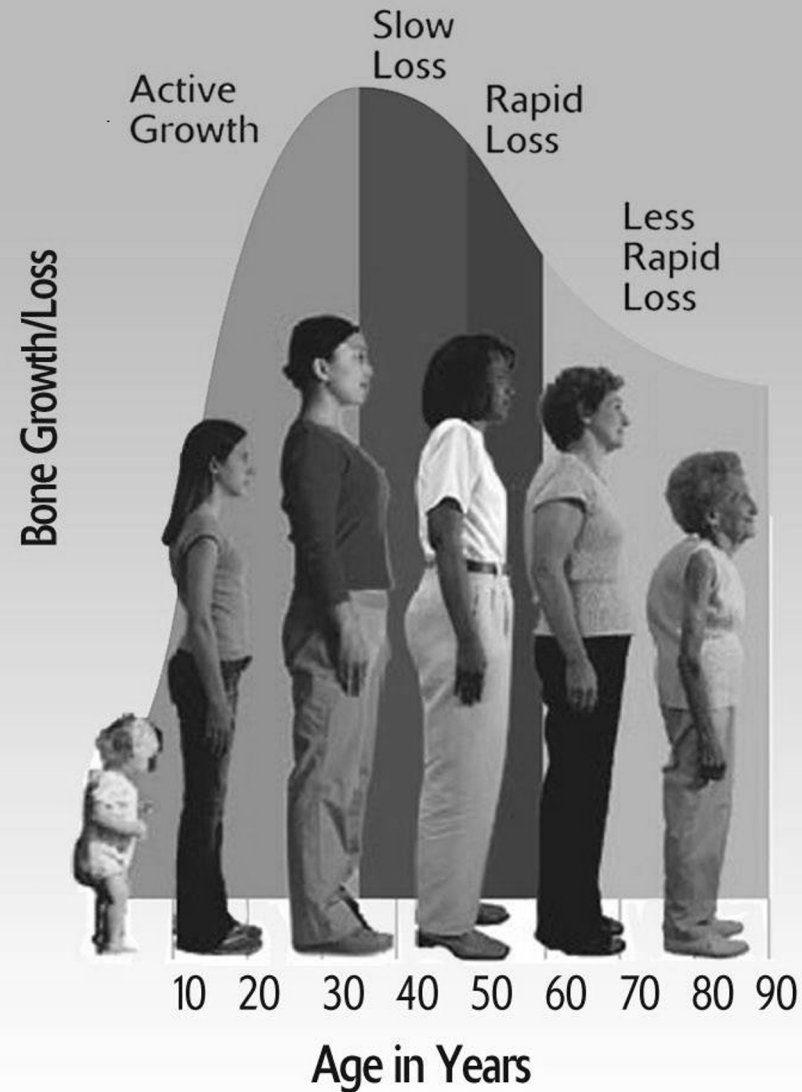
In questa fase l'apposizione di nuovo osso prevale sul riassorbimento con aumento della massa ossea.

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

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

VITAMINA D

DUE FONTI DIETETICHE PRINCIPALI

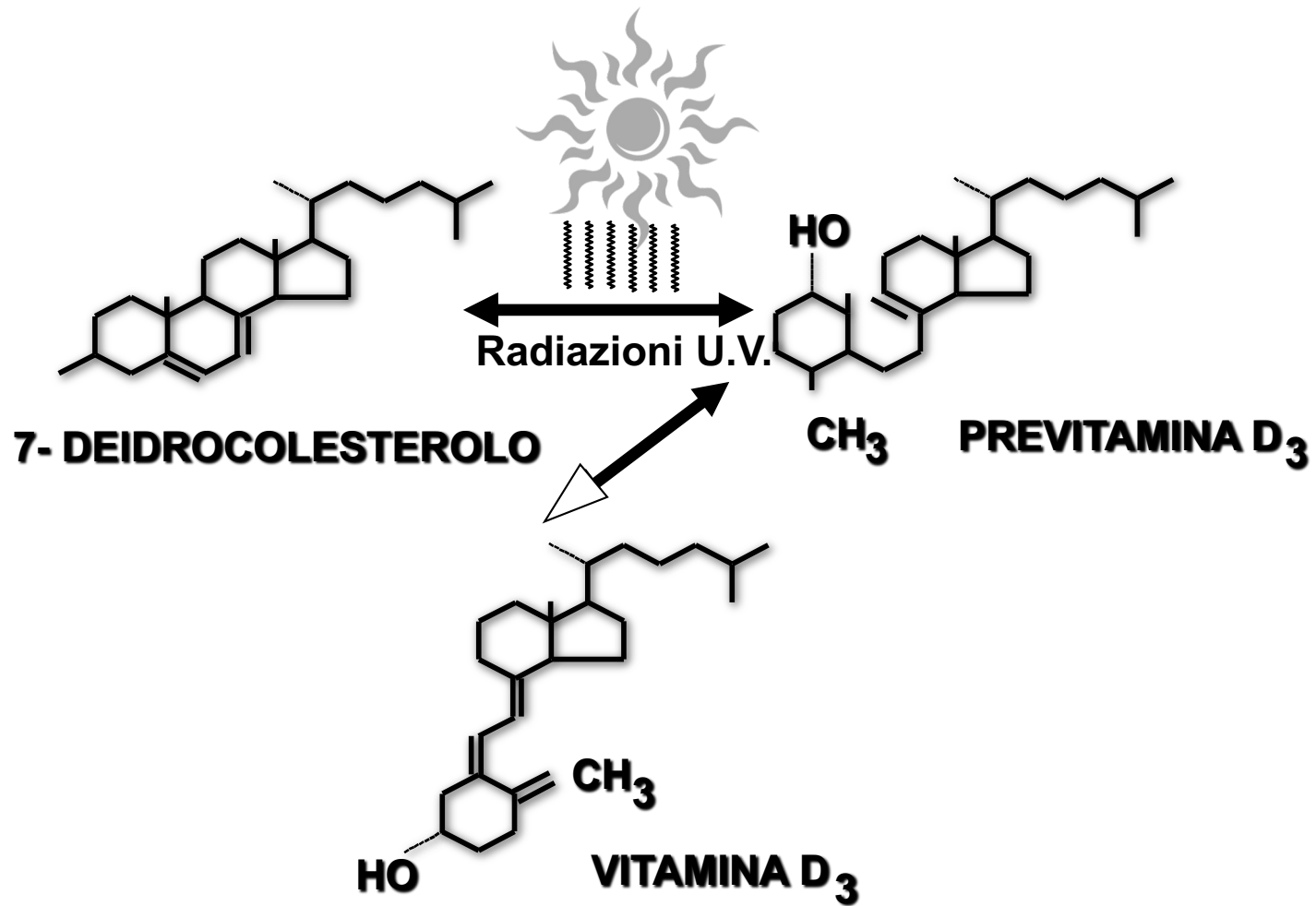
– **Ergocalciferolo (vitamina D₂)**

Deriva dalle piante e dai lieviti

– **Colecalciferolo (vitamina D₃) 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 D₃



Effetti biologici del calcitriolo (forma attiva della Vitamina D o 1,25 (OH)₂ 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 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

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

Fonte: Ministero della Salute

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

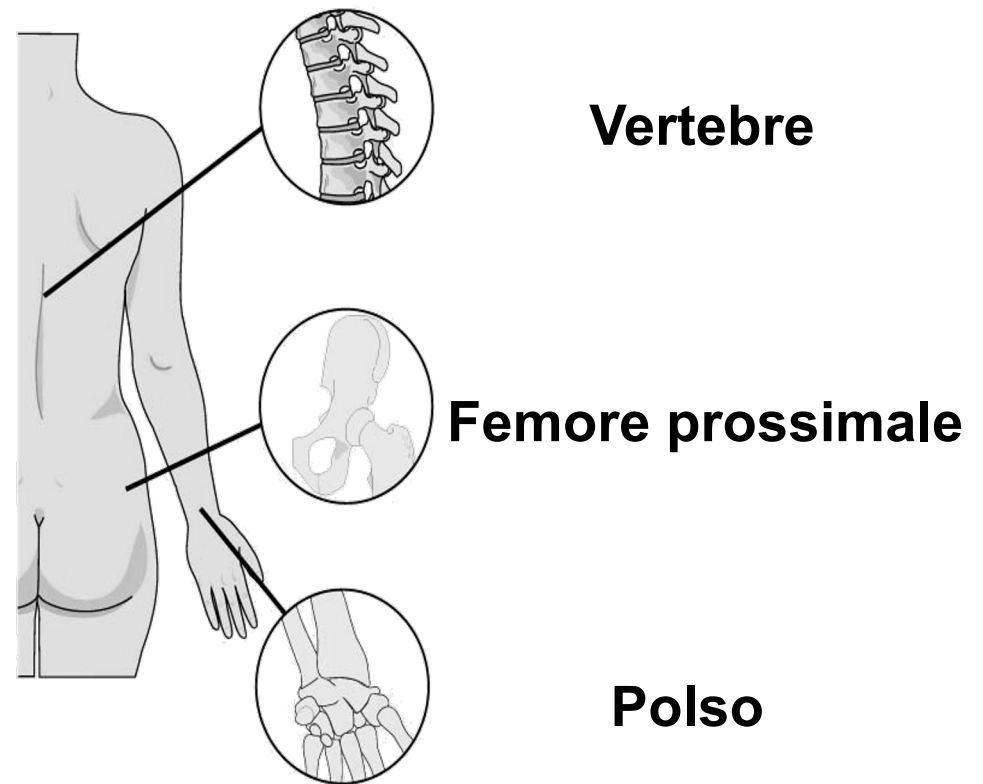
SI DOSANO SULLE URINE DELLE 24H:

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

OSTEOPOROSI

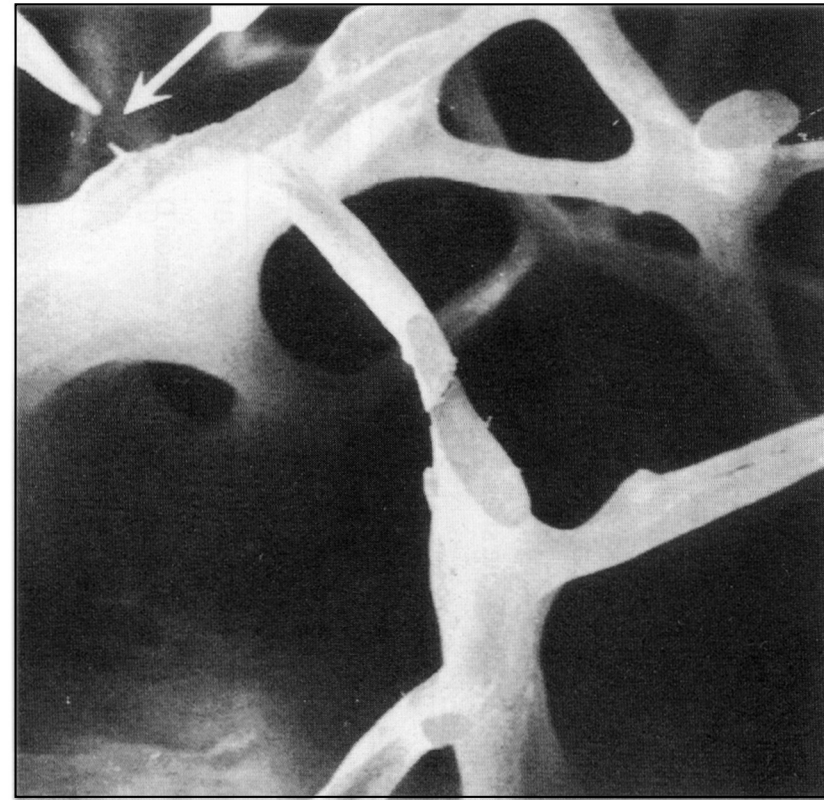
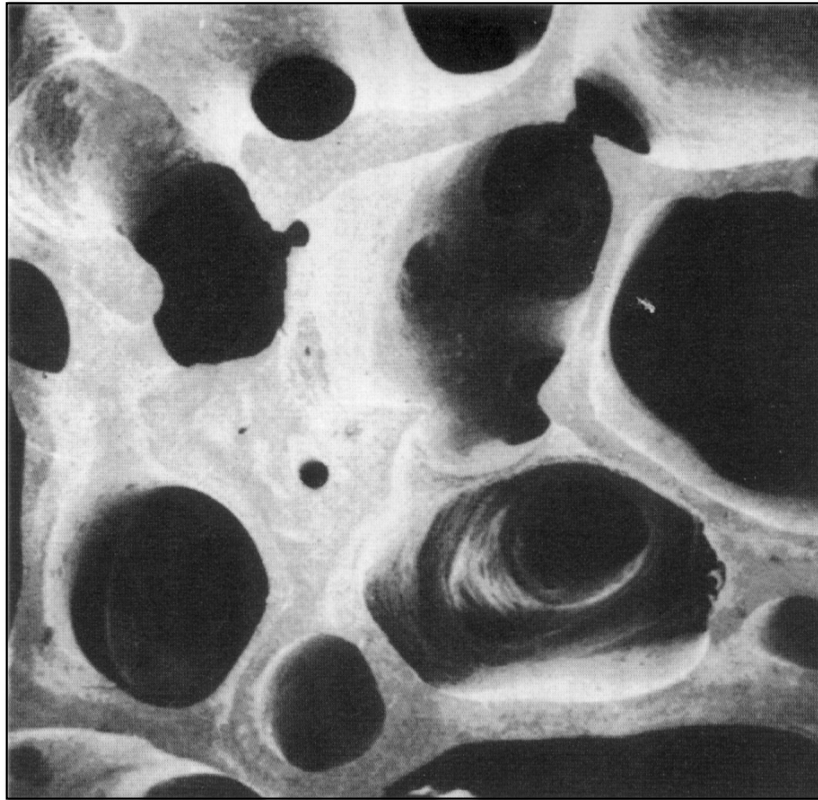
***una patologia
caratterizzata da
diminuita massa ossea e
deterioramento della
microarchitettura del
tessuto osseo, che
comportano aumentata
fragilità ossea e
conseguente aumento
del rischio di fratture***

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

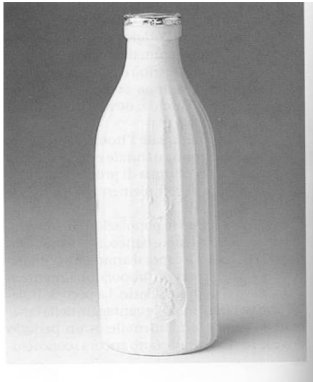
- **Primaria**

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

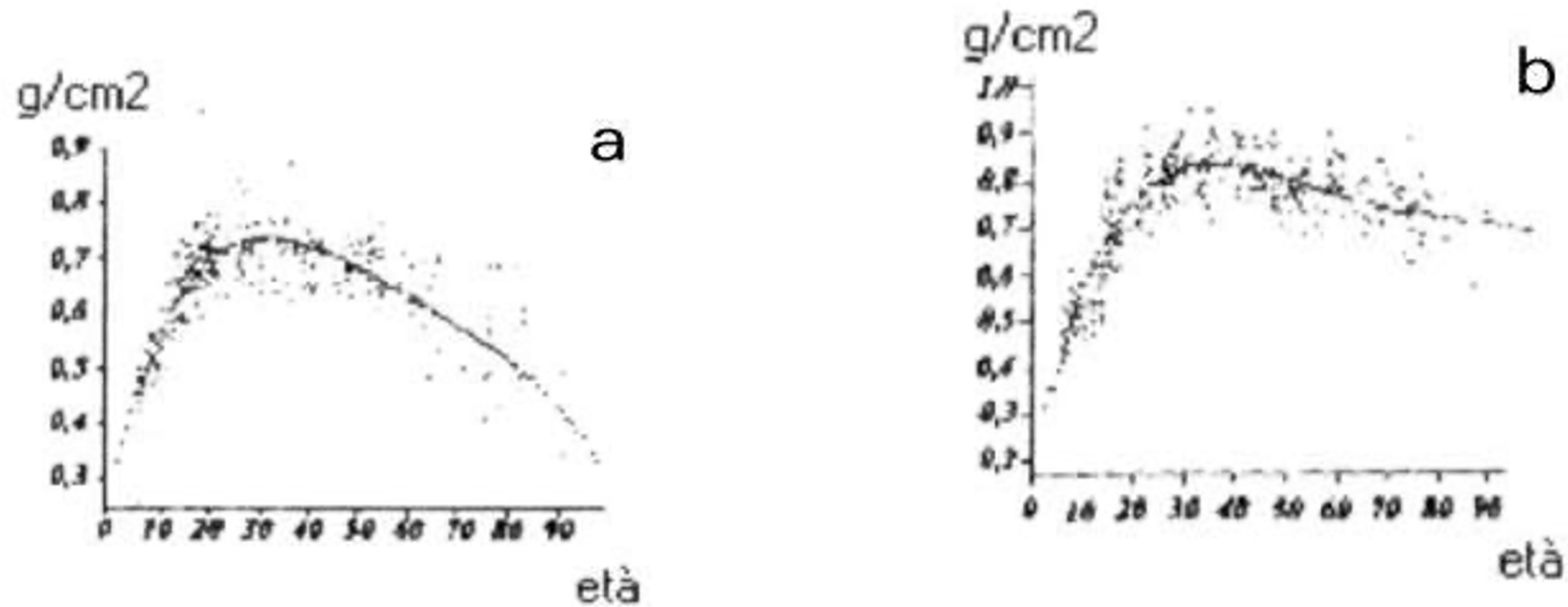


Attività fisica



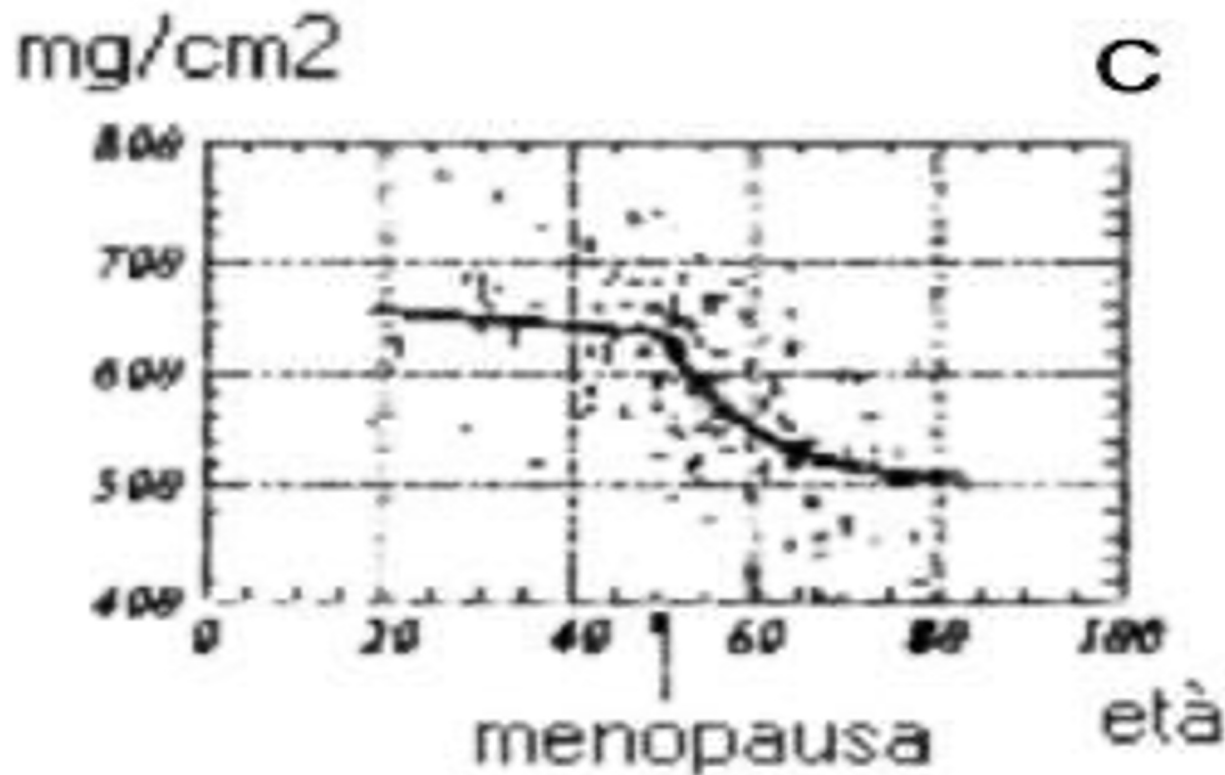
...nella donna in
menopausa eventuale
terapia ormonale

Contenuto minerale osseo

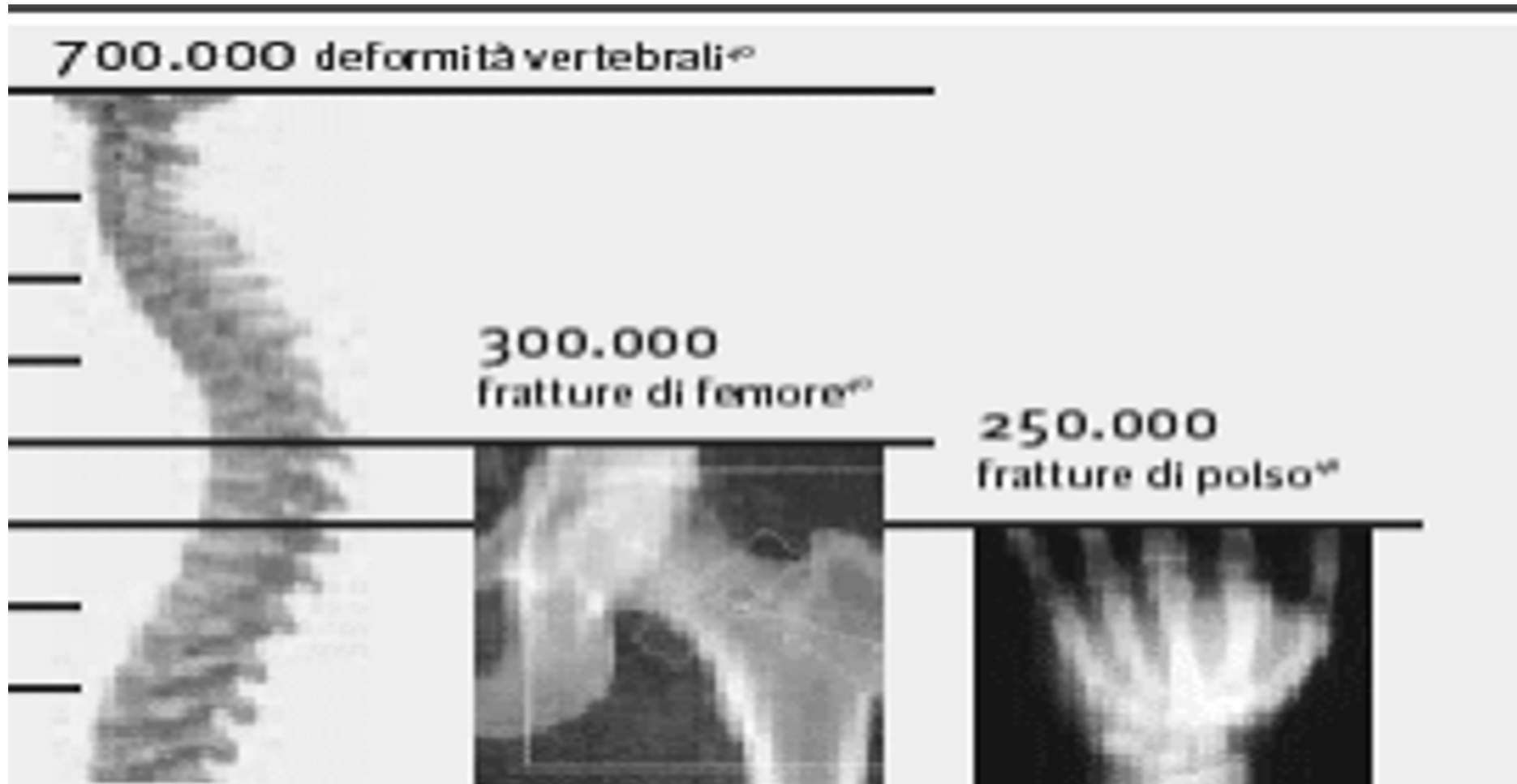


Curva di discesa dei valori di contenuto minerale osseo in femmine (a) e maschi (b) in rapporto all'età

Perdita del contenuto minerale osseo

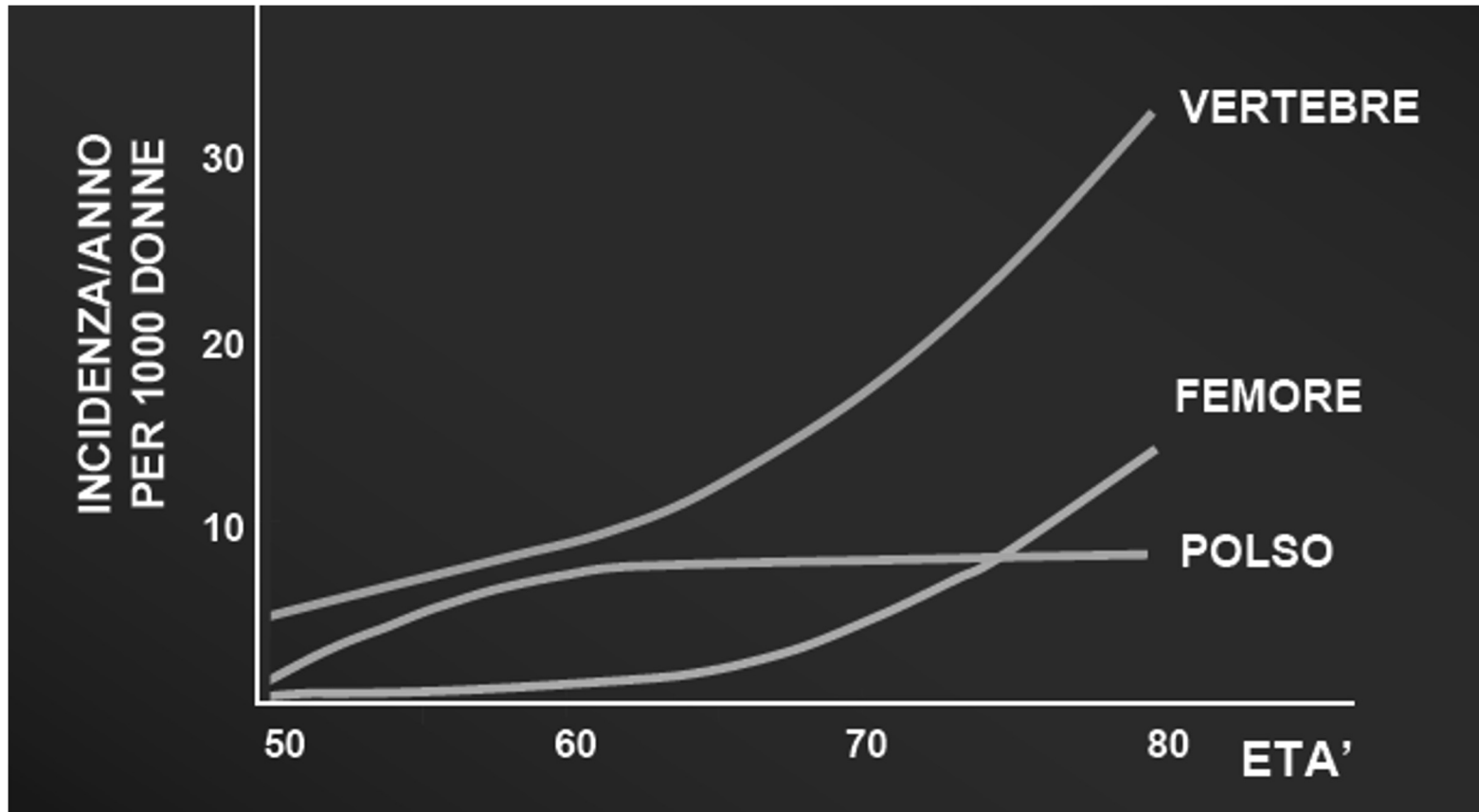


Curva di perdita del contenuto minerale osseo dell'avambraccio in 162 donne sane sia in pre- che in post-menopausa.



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

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



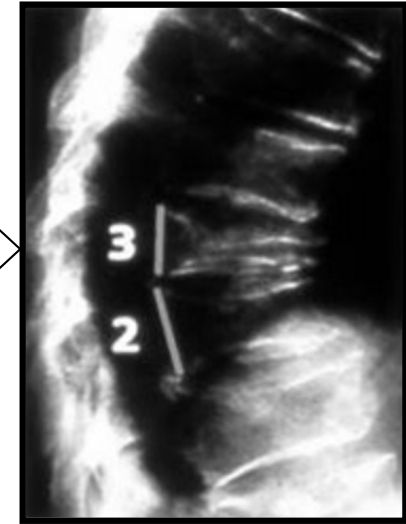
Adattata da: Wasnich RD. Epidemiology of Osteoporosis. In Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 4th Edition. Lippincott: Philadelphia 1999; pp 257-259.

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.

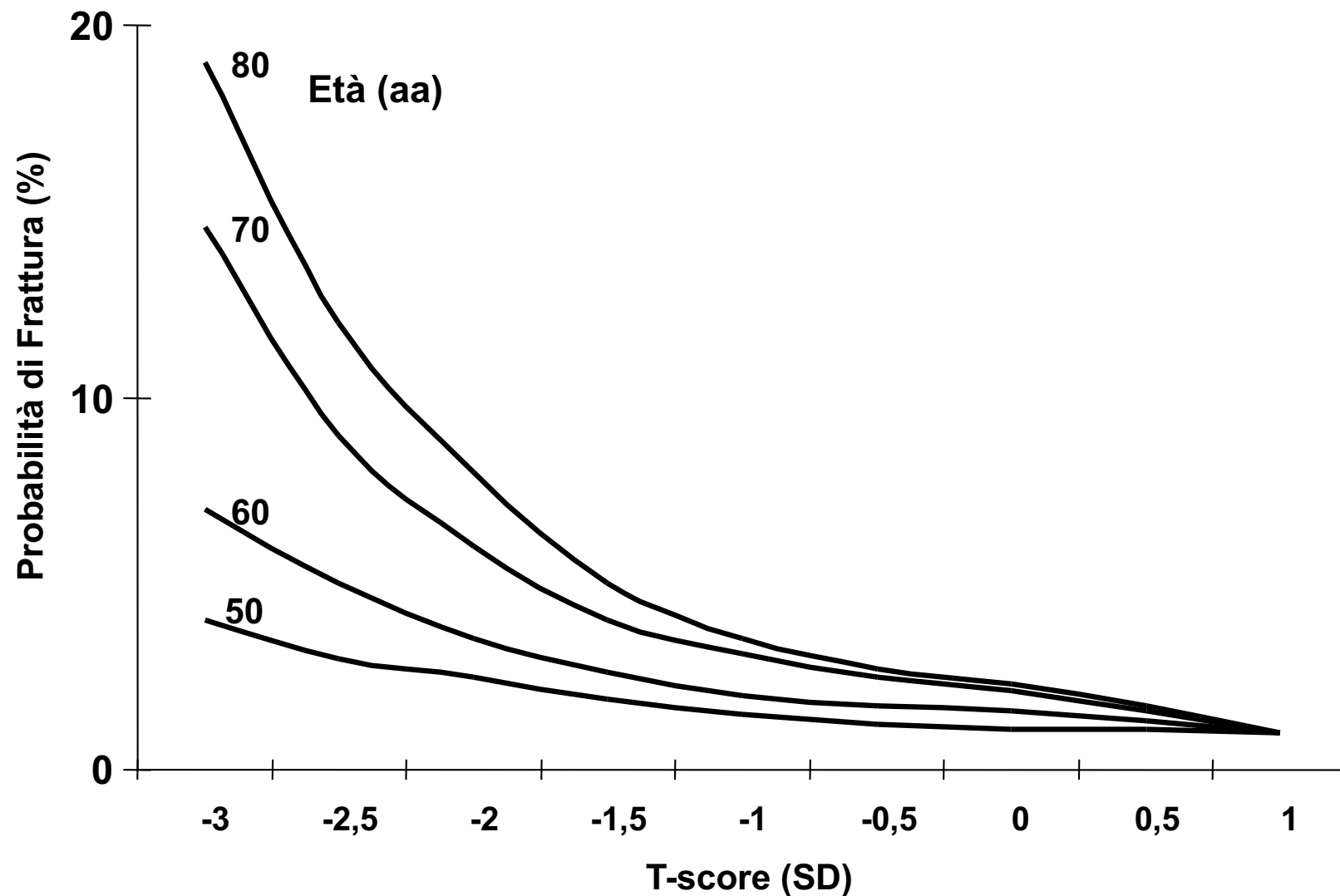
La densità minerale ossea (body mineral density, BDM) rappresenta il rapporto tra la massa e l'area del segmento osseo esaminato e costituisce di fatto un indice di densità ossea.

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)

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

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



Parametri biochimico-clinici per il monitoraggio dell' Osteoporosi

Esami di primo livello

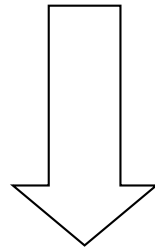
- Emocromo
- Calcemia/Fosforemia
- Fosfatasi alcalina
- Transaminasi
- Creatinemia
- Calciuria

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**