

Osteoporosi, osteopenia e dolore osteoarticolare aspecifico

Un quadro problematico

Secondo uno studio del 2001¹, il 9,4% delle donne sopra i quarant'anni (perciò già da molto giovani) ed l'11,8% degli uomini sopra i sessanta sono affetti da osteoporosi, le percentuali aumentano notevolmente qualora si parli di osteopenia (per le stesse fasce di popolazione si arriva infatti al 47,2% per le donne e 46,1% per gli uomini), ed in maniera ancora più evidente in proporzione all'età del campione di pazienti considerato. Il dato evidenzia una problematica rilevante, peraltro di non semplice soluzione.

Le linee guida^(2,3) basano l'approccio a questa malattia prevalentemente sull'assunzione di calcio e vitamina D, estrogeni, bifosfonati (per osteoporosi indotta da glucocorticoidi), ma si concentrano fundamentalmente sulla prevenzione in età giovanile. Non è raro, purtroppo, che queste strategie terapeutiche non ottengano i risultati sperati, principalmente a causa di situazioni endocrino-metaboliche che di fatto ne limitano l'applicabilità, addirittura arrivando ad attivare una serie di effetti collaterali dovuti alle stesse terapie.

Per individuare la strategia terapeutica più efficace è anzitutto necessario **comprendere quali siano le ragioni prevalenti nella determinazione della demineralizzazione ossea** in atto, considerato che possono essere diverse e non risolvibili mediante un'unica terapia.

Comprendere il metabolismo osseo

La struttura ossea⁽⁴⁻⁷⁾ è composta da tessuto connettivo fortemente mineralizzato (la sostanza minerale costituisce circa il 70% delle ossa), attraversato dai necessari dotti sanguigni e linfatici. Della sostanza organica presente nell'osso, costituita in gran parte da collagene tipo 1, fanno parte anche le cellule ossee, coinvolte nelle varie fasi del metabolismo osseo; queste cellule si suddividono in due fondamentali categorie:

- gli **osteoclasti**, grosse cellule plurinucleate responsabili della scomposizione ossea, aderendo alla struttura mineralizzata sono in grado di rimuoverla mediante acidificazione e digestione proteica, scindendo i minerali (calcio Ca e fosforo P) dalla matrice ossea;
- gli **osteoblasti** sono invece cellule in grado di secernere nuove fibrille proteiche (collagene) su cui verranno poi fissati i minerali.

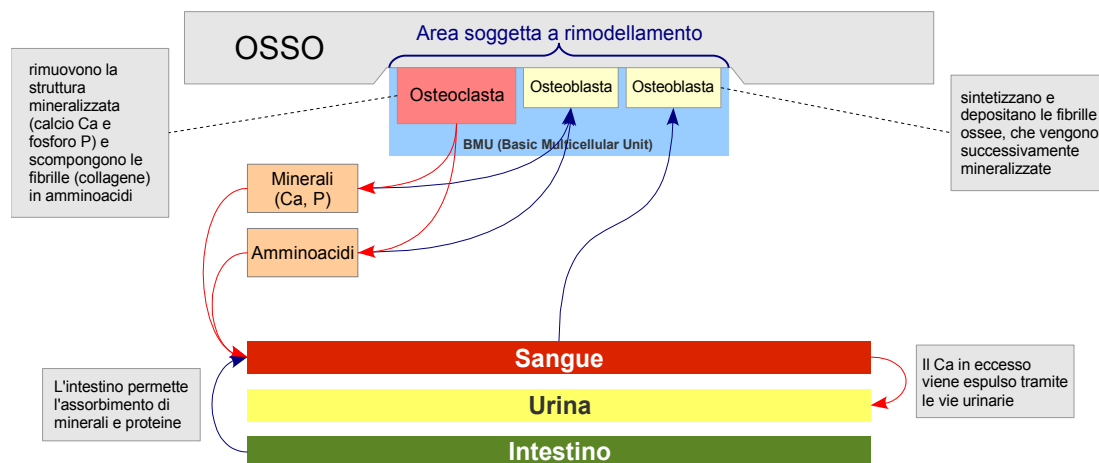


fig 1: principali interazioni coinvolte nel metabolismo osseo

Queste cellule non agiscono indipendentemente, ma spostandosi in gruppi detti BMU

(Basic Multicellular Unit, unità basilare multicellulare) composte sostanzialmente da un fronte di osteoclasti che viene di fatto seguito da un certo numero di osteoblasti. Il prevalere dell'attività di una delle due tipologie di queste cellule è il principale fattore in grado di differenziare le fasi di crescita, mantenimento (rimodellamento) o demineralizzazione dello scheletro. Il massimo livello di densità ossea è solitamente raggiunto intorno ai vent'anni d'età, mentre dopo i trenta inizia di norma la sua diminuzione.

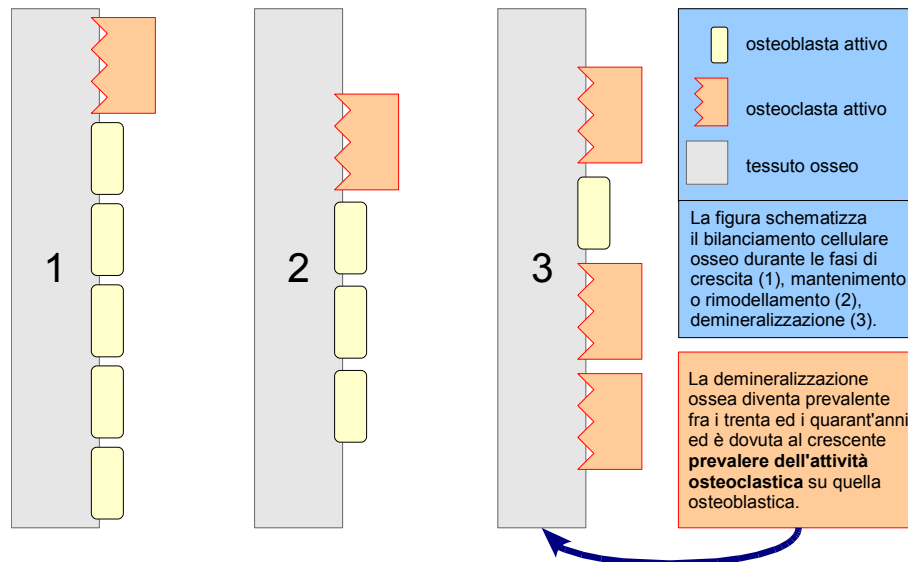


fig 2: schematizzazione del bilanciamento cellulare osseo

L'equilibrio di questi processi antagonisti dipende da più fattori in grado di influenzare il tempo di apoptosi cellulare (generalmente la vita degli osteoclasti è molto più corta di quella degli osteoblasti) o la genesi di osteoblasti ed osteoclasti.

Durante la loro attività di rimodellamento osseo, gli osteoblasti possono restare intrappolati nella matrice da loro stessi composta, evolvendosi in **osteociti**: cellule che, attraverso lunghe propaggini delle citoplasmatiche, formano una rete di scambio che attraversa il tessuto osseo, in grado di comunicare sia con il midollo che con le BMU (ad esempio al fine di stimolare il rimodellamento di un particolare frammento osseo).

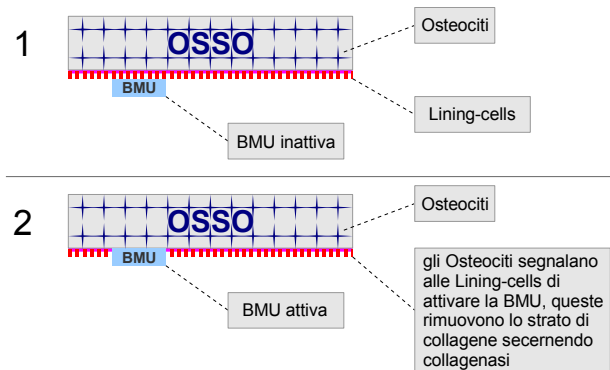


fig 3: attivazione BMU

Il tessuto osseo non soggetto a rimodellamento è generalmente protetto da un microstrato di collagene arginato da uno strato di cellule di rivestimento osseo (dette lining-cells, cellule derivate da osteoblasti disattivati): questo materiale organico impedisce agli osteoclasti di aderire alla superficie mineralizzata e viene eventualmente rimosso dalle lining cells che, tramite la mediazione degli osteociti, possono essere stimulate alla produzione di collagenasi (che degrada il collagene tipo 1 e 2).

Variazioni della densità ossea

La **diminuzione della densità ossea** è un processo che inizia tra i trenta ed i quarant'anni sia negli uomini che nelle donne, a causa di una sproporzione crescente nei processi

coinvolti nella rigenerazione del tessuto osseo caratterizzata da un'aumentata attività osteoclastica. **Nella maggior parte dei casi questo fenomeno non è legato ad una scarsa assunzione di calcio, ma piuttosto ad altri fattori, prevalentemente endocrini e metabolici**, in grado di influenzare l'attività di osteoblasti ed osteoclasti. È comunque il prevalere dell'azione degli osteoclasti su quella degli osteoblasti a determinare la graduale demineralizzazione (e la conseguente fragilità) ossea.

Fattori endocrini

Tra i fattori più comunemente coinvolti nello sbilanciamento tra l'azione di osteoclasti ed osteoblasti, oltre alla carenza di ormoni sessuali (estrogeni, testosterone), si riscontra **l'eccesso cronico di glucocorticoidi**⁽⁸⁻¹⁵⁾ (sia endogeni che esogeni).

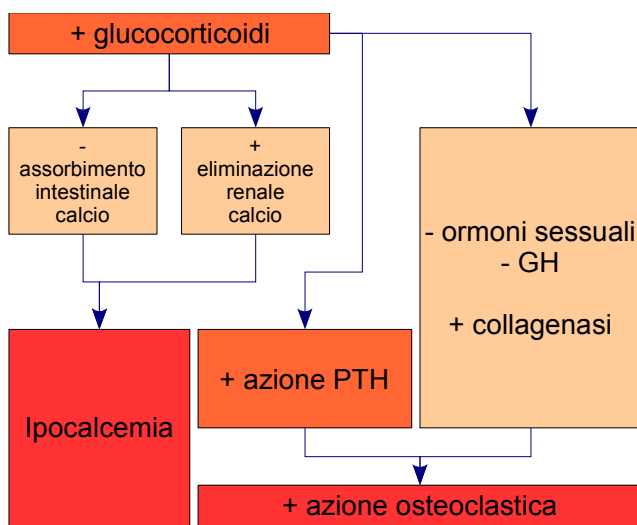


fig 4: glucocorticoidi e metabolismo osseo

Sono provati gli effetti di tale eccesso sul metabolismo osseo, attraverso meccanismi sia diretti sulle cellule ossee, che mediati da interazioni a locali e sistemiche con ormoni, fattori di crescita e citochine.

A livello endocrino, i glucocorticoidi riducono l'assorbimento intestinale di calcio, aumentandone nel contempo l'eliminazione a livello renale, provocando conseguentemente ipocalcemia. Questa condizione si associa ad un'aumentata attivazione degli osteoclasti e pertanto all'aumento del riassorbimento osseo (la ricerca dovrà chiarire se a causa di iperparatiroidismo indotto dai glucocorticoidi o di aumentata sensibilità al PTH degli

osteoblasti, che reagirebbero a questo ormone attivando gli osteoclasti). I glucocorticoidi inibiscono inoltre la secrezione di GH e la sintesi degli ormoni sessuali, mentre l'aumento di glucocorticoidi si associa ad un'aumentata espressione di collagenasi, con effetti negativi sulla materia organica ossea.

I glucocorticoidi producono anche effetti diretti sulle cellule ossee attraverso il sistema di citochine RANKL/OPG^(7,16), aumentando l'espressione delle prime e diminuendo quella delle seconde, e favorendo in tal modo il legame tra le citochine RANKL (espressa sulle membrane degli osteoblasti) con i recettori RANK (sulle membrane dei progenitori degli osteoclasti); tale legame stimola la differenziazione e l'attivazione degli osteoclasti e ne inibisce l'apoptosi (morte cellulare programmata).

L'aumento di glucocorticoidi inoltre, inibisce il fattore di differenziazione osteoblastica, riducendo l'attività di rigenerazione ossea, ed aumenta inoltre l'apoptosi di osteoblasti ed osteociti. Anche l'apoptosi degli osteociti ha un ruolo fondamentale nella fragilità ossea, essendo gli osteociti, come già visto, coinvolti nell'attivazione delle BMU e dei processi di rimodellamento osseo.

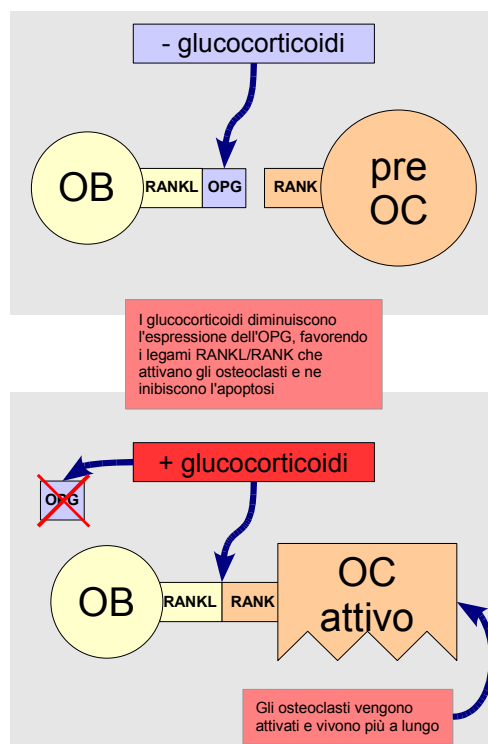


fig 5: glucocorticoidi e legami RANKL/OPG/RANK

Gli effetti descritti sono riscontrabili sia a causa di eccessi di glucocorticoidi esogeni^{9,14} (e vanno pertanto tenuti in particolare considerazione per pazienti che assumano glucocorticoidi a fini terapeutici), che endogeni. Accennando brevemente ai **fattori coinvolti nell'eccesso cronico di cortisolo e nello sfasamento del relativo ritmo circadiano**, si ricordano le **presenza di processi infiammatori cronici, lo stress cronico dell'asse HPA e la cattiva nutrizione**⁽²⁶⁻²⁹⁾.

È provata l'**efficacia degli acidi grassi omega-3 nell'intento di ridurre l'espressione delle citochine RANKL e di aumentare le OPG**⁽¹⁷⁻²¹⁾ quindi nel **diminuire l'attivazione degli osteoclasti**; l'**assunzione di omega-3 si associa inoltre ad un abbassamento della concentrazione di citochine proinfiammatorie** (ad esempio IL-6 e TNF- α), pertanto gli effetti di questi acidi grassi concorrono in più direzioni a ridurre l'assorbimento osseo. Recenti studi^(22,23) hanno inoltre segnalato come alcuni **flavonoidi del luppolo (*Humulus Lupulus* L.)**, in particolare lo xantohumolo, siano in grado di interagire selettivamente con i recettori degli estrogeni e di esercitare un'**attività simile a quella degli estrogeni sul metabolismo osseo** (riducendo quindi la demineralizzazione), **senza produrre gli effetti collaterali delle terapie ormonali** (più pubblicazioni segnalano l'aumento di rischio di cancro al seno ed all'utero), **evidenziando per di più un effetto protettivo nei confronti di tali problematiche**.

Fattori metabolici

Il **rimodellamento osseo** non solo è funzionale alla rigenerazione del tessuto ed all'adeguamento della struttura scheletrica alle sollecitazioni meccaniche a cui sia sottoposta, **è infatti un processo essenziale all'omeostasi del calcio**, trovandosi nel tessuto osseo la principale riserva di calcio dell'organismo. L'equilibrio con il calcio ione libero nel plasma (ed una sua eventuale deficienza) non è tuttavia l'aspetto prevalente da considerare sotto questo punto di vista: **è infatti noto come il tessuto osseo rivesta un ruolo fondamentale nel bilanciamento del pH corporeo, costituendo di per sé un sistema tampone contro l'acidosi**^(24,25). La decalcificazione prodotta al fine di preservare il pH corporeo può ovviamente portare all'aumento della fragilità ossea e ad ipercalcemia.

In un'ottica terapeutica, pertanto, al fine di far fronte ad una situazione simile, risulta fondamentale l'assunzione di un'opportuna supplementazione con sistemi tampone fosfato e bicarbonato: **il ripristino del pH diviene infatti prioritario**⁽³⁰⁻³¹⁾ **rispetto al reintegro di calcio**, considerando che questo potrebbe già presentare concentrazioni plasmatiche eccessive proprio a causa della demineralizzazione ossea in atto.

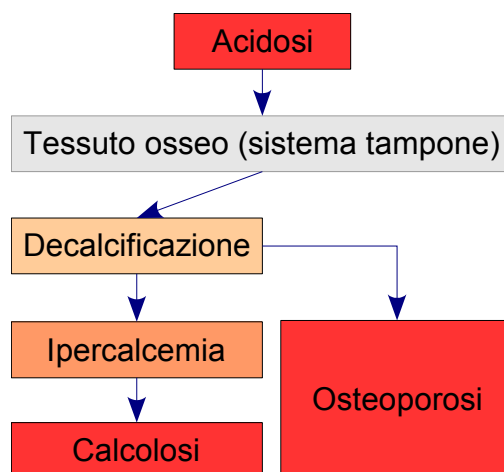


fig 6: acidosi e metabolismo osseo

Perché strutturare la terapia?

Qualora il tessuto osseo sia soggetto a demineralizzazione per uno o più dei motivi discussi, sarà necessario trattare il paziente in modo da **correggere tale tendenza prima di valutare la classica integrazione di calcio e vitamina D** (che potrebbe non essere necessaria), in quanto **l'eccesso di queste componenti, privato delle condizioni sistemiche atte ad un recupero del tessuto osseo, porterebbero con facilità ad effetti collaterali** quali calcificazioni dei tessuti molli, o calcolosi renale, e non sarebbero comunque in grado di arginare la perdita di minerale osseo in atto.

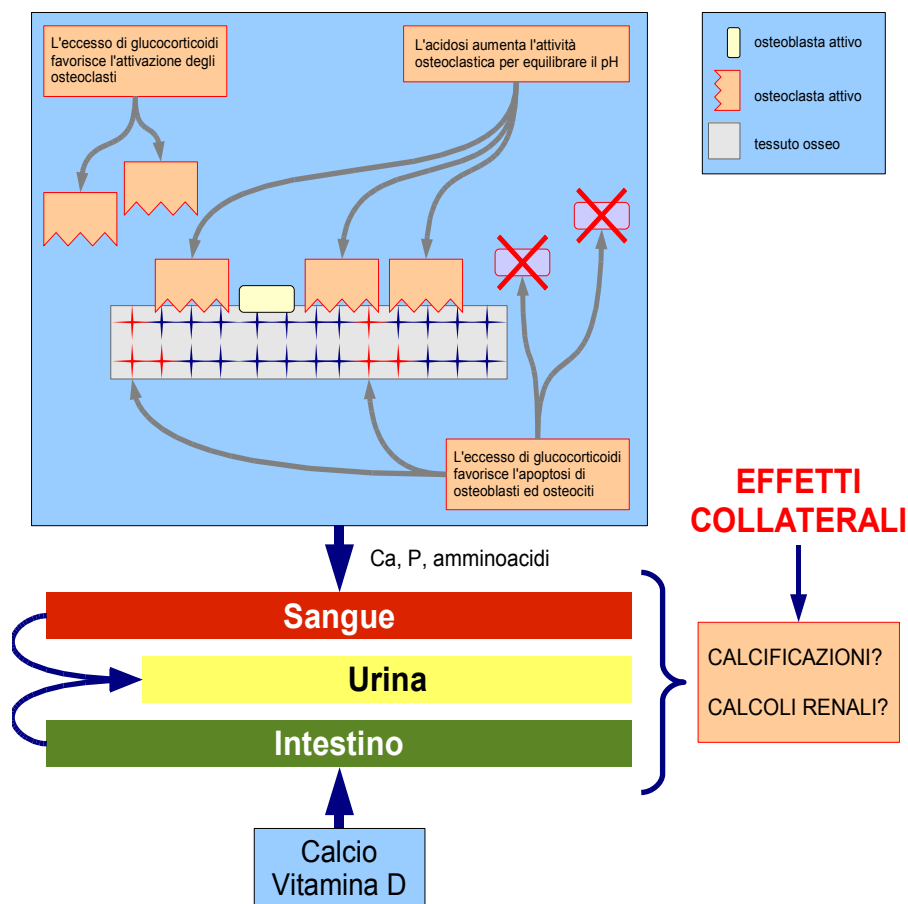


fig 7: effetti collaterali di una terapia che non affronti gli aspetti endocrini e metabolici

Bibliografia

1. G. Farchi, *Osteoporosi. Le dimensioni del problema in Italia*, Laboratorio di Epidemiologia e Biostatistica – Istituto Superiore di Sanità, 2001;
2. *Linee guida per la prevenzione dell'osteoporosi*, Ministero della salute;
3. *Osteoporosi: una malattia sociale. Spidemiologia, costi assistenziali, interventi terapeutici*, Istituto Superiore di Sanità;
4. Russell RG, Espina B, Hulley P, *Bone biology and the pathogenesis of osteoporosis*, Curr Opin Rheumatol. 2006 Jun;18 Suppl 1:S3-10;
5. Downey PA, Siegel MI, *Bone biology and the clinical implications for osteoporosis*, Phys Ther. 2006 Jan;86(1):77-91;
6. Raisz LG, *Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects*, J Clin Invest. 2005 Dec;115(12):3318-25.
7. Manolagas SC, *Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and*

- implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis*, *Endocr Rev.* 2000 Apr;21(2):115-37;
8. Shaker JL, Lukert BP, *Osteoporosis associated with excess glucocorticoids*, *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005 Jun;34(2):341-56;
 9. Reynolds RM, Dennison EM, Walker BR, Syddall HE, Wood PJ, Andrew R, Phillips DI, Cooper C, *Cortisol secretion and rate of bone loss in a population-based cohort of elderly men and women*, *Calcif Tissue Int.* 2005 Sep;77(3):134-8. Epub 2005 Sep 8;
 10. Cooper MS, Syddall HE, Fall CH, Wood PJ, Stewart PM, Cooper C, Dennison EM, *Circulating cortisone levels are associated with biochemical markers of bone formation and lumbar spine BMD: the Hertfordshire Cohort Study*, *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Jun;62(6):692-7;
 11. Angeli A, Osella G, Reimondo G, Terzolo M, *Glucocorticoid-induced osteoporosis: recent findings*, *Ann Ital Med Int.* 2000 Jan-Mar;15(1):47-55;
 12. Manelli F, Giustina A, *Glucocorticoid-induced osteoporosis*, *Trends Endocrinol Metab.* 2000 Apr;11(3):79-85;
 13. Dennison E, Hindmarsh P, Fall C, Kellingray S, Barker D, Phillips D, Cooper C, *Profiles of endogenous circulating cortisol and bone mineral density in healthy elderly men*, *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Sep;84(9):3058-63;
 14. Tomita A, *Glucocorticoid-induced osteoporosis--mechanisms and preventions*, *Nippon Rinsho.* 1998 Jun;56(6):1574-8;
 15. Ziegler R, Kasperk C, *Glucocorticoid-induced osteoporosis: prevention and treatment*, *Steroids.* 1998 May-Jun;63(5-6):344-8;
 16. Di Munno O, Delle Sedie A, *Osteoporosi da glucocorticoidi e malattie reumatiche. Patogenesi, prevenzione e trattamento*, *Reumatismo.* 2006 Jan-Mar;58(1):11-21;
 17. Fernandes G, Lawrence R, Sun D, *Protective role of n-3 lipids and soy protein in osteoporosis*, *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2003 Jun;68(6):361-72;
 18. Darlington LG, Stone TW, *Antioxidants and fatty acids in the amelioration of rheumatoid arthritis and related disorders*, *Br J Nutr.* 2001 Mar;85(3):251-69;
 19. Calder PC, Zurier RB, *Polyunsaturated fatty acids and rheumatoid arthritis*, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001 Mar;4(2):115-21;
 20. Kettler DB, *Can manipulation of the ratios of essential fatty acids slow the rapid rate of postmenopausal bone loss?*, *Altern Med Rev.* 2001 Feb;6(1):61-77;
 21. Bhattacharya A, Rahman M, Banu J, Lawrence RA, McGuff HS, Garrett IR, Fischbach M, Fernandes G, *Inhibition of osteoporosis in autoimmune disease prone MRL/Mpj-Fas(lpr) mice by N-3 fatty acids*, *J Am Coll Nutr.* 2005 Jun;24(3):200-9;
 22. Effenberger KE, Johnsen SA, Monroe DG, Spelsberg TC, Westendorf JJ, *Regulation of osteoblastic phenotype and gene expression by hop-derived phytoestrogens*, *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005 Sep;96(5):387-99. Epub 2005 Jul 12;
 23. Tobe H, Muraki Y, Kitamura K, Komiyama O, Sato Y, Sugioka T, Maruyama HB, Matsuda E, Nagai M, *Bone resorption inhibitors from hop extract*, *Biosci Biotechnol Biochem.* 1997 Jan;61(1):158-9;
 24. New SA, *Intake of fruit and vegetables: implications for bone health*, *Proc Nutr Soc.* 2003 Nov;62(4):889-99. Review. Erratum in: *Proc Nutr Soc.* 2004 Feb;63(1):187;
 25. Morselli B, Neuenschwander B, Perrelet R, Lippuner K, *Osteoporosis diet*, *Ther Umsch.* 2000 Mar;57(3):152-60;
 26. D. Boschiero, *Sintomi vaghi ed aspecifici. Stress dell'asse HPA e infiammazione cronica*;
 27. D. Boschiero, *Nutrizione clinica. Nuove applicazioni pratiche diagnostiche e terapeutiche*;
 28. Scheda tecnica dispositivo medicale TomEEx, algoritmi "processi infiammatori" e "n.i.e. neuroimmunoendocrino";
 29. Scheda tecnica dispositivo medicale RegMatEx, modulazione potenziale di membrana;
 30. D. Boschiero, *Approfondimenti sul pH tissutale extracellulare. Sistemi tampone fosfato e bicarbonato*;
 31. Scheda tecnica dispositivo medicale TomEEx, algoritmo "acidosi tissutale extracellulare".