



Osteoporosi: diagnosi e monitoraggio della terapia con i marcatori

■ Autore

Dr. Lukas Bestmann
Specialista FAMH in chimica clinica

■ Introduzione

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro, caratterizzata da ridotta massa ossea e dal deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo e con conseguente aumento della fragilità e del rischio di frattura. L'osteoporosi può essere generalizzata o localizzata; è la malattia ossea più diffusa in età avanzata e per questo diventa sempre più rilevante per il medico di famiglia.

Dal punto di vista clinico la conseguenza più importante dell'osteoporosi sono le fratture del collo del femore, dell'avambraccio e della colonna vertebrale. Dai 75 anni d'età, il rischio a 10 anni di frattura del collo del femore è superiore al 20% anche in assenza di altri fattori di rischio. Le fratture del collo del femore hanno una percentuale di mortalità a un anno pari al 10-20%.

L'osteoporosi primaria è la forma più frequente (95%) e interessa l'80% delle donne in postmenopausa. Il 30% della popolazione femminile sviluppa dopo la menopausa un'osteoporosi clinicamente rilevante. Oltre i 70 anni, l'osteoporosi senile aumenta costantemente in entrambi i sessi. L'osteoporosi primaria si distingue in osteoporosi idiopatica dei giovani (rara), osteoporosi postmenopausale (osteoporosi di tipo 1) e osteoporosi senile (osteoporosi di tipo 2).

L'osteoporosi secondaria è più rara (5%) e discende da fattori endocrini (ipercortisolismo, ipogonadismo, ipertiroidismo); sindrome da malassorbimento con riduzione di calcio e vitamina D; immobilizzazione; come anche da fattori di tipo iatrogeno o farmacologico come prolungata assunzione di corticosteroidi o eparina. L'artrite reumatoide e il morbo di Crohn possono essere associati all'osteoporosi.

■ Diagnosi

La diagnosi si basa sull'anamnesi / quadro clinico (dolori ossei, frattura spontanea, cifosi, gibbo e riduzione dell'altezza) e sulla identificazione di fattori di rischio (Tabella 1). La densitometria ossea DXA consente di misurare la densità superficiale del contenuto di minerali delle ossa. Se la DXA rivela valori bassi, si consiglia di prescrivere anche i seguenti esami di laboratorio: emocromo con formula leucocitaria, CRP, calcio, fosforo, GGT, fosfatasi alcalina, creatinina, elettroforesi, TSH basale; 25-(OH)-D, omocisteina. Per la diagnosi differenziale il quadro è completato secondo il caso con PTH, testosterone, FSH, estrogeni, ecc. La diagnosi di un'osteoporosi primaria è una diagnosi per esclusione.

■ Tabella 1

Fattori di rischio clinici associati con un rischio di frattura significativamente più elevato in funzione dell'età e del sesso.

Donne Uomini	< 50 anni < 60 anni	50-60 anni 60-70 anni	> 60 anni > 70 anni
Frattura/e della colonna vertebrale	+(D)	+(A)	+(A)
Glucocorticoidi orali ≥ 5,0 mg/di prednisolone equivalente ≥ 3 mesi	+(A)	+(A)	+(A)
Sindrome di Cushing	+(B)	+(B)	+(A)
Iperparatiroidismo primario	+(B)	+(B)	+(B)
Iponadismo (anche menopausa precoce < 42 anni)	+(D)	+(B)	+(B)
Terapia con glitazone nelle donne		+(D)	+(A)
Frattura/e non vertebrale/i dopo 50 anni		**	+(A)
Terapia con inibitori dell'aromatasi		**	+(A)
Terapia con antiandrogeni		**	+(A)
Artrite reumatoide		**	+(A)
Frattura del femore prossimale in un genitore			+(A)
Sottopeso (BMI < 20)			+(A)
Consumo di nicotina			+(A)
Cadute multiple (più di una negli ultimi 12 mesi)			+(A)
Immobilità (non può uscire senza essere accompagnato)			+(A-B)
Diabete mellito tipo 1			+(A)
TSH < 0,3 mU/l			+(B)

** Decisione nel singolo caso: cfr. www.svg.ch; A, B, C, D: gradi di evidenza
+ Indicazione all'intervento diagnostico (DXA, se necessario ulteriori esami di laboratorio)

(fonte: Società Svizzera Contro l'Osteoporosi, www.SVGO.ch)

■ Terapia dell'osteoporosi

Comprende terapie causali, terapie sintomatiche e terapie farmacologiche.

Sono terapie causali, ad esempio, la terapia di sostituzione del testosterone in presenza di ipogonadismo o riduzione della terapia con corticosteroidi.

Si considerano terapie sintomatiche le misure generali di profilassi delle fratture, quali evitare i fattori di rischio o i farmaci che favoriscono l'instabilità ossea. Inoltre si deve ottimizzare l'apporto di vitamina D e calcio.

Per la terapia farmacologica dell'osteoporosi sono disponibili farmaci che hanno i seguenti effetti:

- modulazione degli ormoni: calcio e vitamina D, TSO (terapia ormonale sostitutiva), SERM (modulatori selettivi del recettore dell'estrogeno: raloxifene)
- antiassorbimento: calcitonina, bifosfonati, anticorpi che inibiscono il ligando RANK
- effetto anabolizzante: PTH (1-34), fluoruro
- doppia azione: ranelato di stronzio, combinazioni

Sulla base dei referti, la paziente è sottoposta al trattamento con uno o più farmaci. Il trattamento dell'osteoporosi è molto lungo e richiede pazienza, incoraggiamento, compliance e una valutazione dell'efficacia della terapia per trarre la motivazione a continuare - tanto per il medico curante quanto per la/il paziente. Da questo punto di vista sono molto adatti i marcatori ossei quali P1NP e β -CrossLap (CTX).



Informazione scientifica

■ **Definizione dei "marcatori ossei"**

Si distinguono in marcatori per la formazione ossea e per il riassorbimento osseo; i primi derivano sostanzialmente dal metabolismo degli osteoblasti, i secondi da quello degli osteoclasti.

Ai marcatori di formazione ossea appartengono la fosfatasi alcalina ossea, l'osteocalcitonina (molto instabile) e i propeptidi N e C terminali del collagene di tipo 1 (P1NP, P1CP).

Ai marcatori di riassorbimento osseo appartengono i CrossLink liberi piridinolina e desossipiridinolina, misurati come concentrazione totale e come frazione libera (da non confondere con i CrossLap!), il prodotto di degradazione β -CrossLap (CTx) del propeptide C terminale del collagene di tipo 1, il propeptide N terminale del collagene di tipo 1 e i loro prodotti di degradazione, e anche il telopeptide C terminale di tipo 1.

Per il controllo della terapia sono sufficienti un marcatore di formazione ed uno di riassorbimento ad elevata specificità. Noi consigliamo P1NP come marcatore di formazione ossea e β -CrossLap come marcatore di riassorbimento osseo.

■ **Monitoraggio della terapia**

I marcatori ossei non sostituiscono le consolidate metodiche di imaging DXA e TAC. Tuttavia, essi riflettono le modificazioni del processo di formazione del tessuto osseo già dopo poche settimane e possono confermare al medico la corretta scelta della terapia e alla paziente che sta agendo bene, motivandoli a persistere. Indispensabile da questo punto di vista è la misurazione del valore basale dei marcatori prima dell'inizio della terapia. La deviazione dei marcatori rispetto al valore basale misurato è indicativa del successo o del fallimento di una terapia.

Nella pratica, i marcatori sierici ed ematici sono più semplici da gestire rispetto a quelli urinari e, nel caso specifico, danno un quadro meno distorto rispetto a quelli urinari, perché i ritmi circadiani sono meno soggetti alle variazioni stocastiche. Per accrescere la loro valenza, il prelievo di sangue deve essere effettuato al mattino a digiuno e sempre alla stessa ora. La DXA si deve tuttavia ripetere ogni 2 anni.

■ **Interpretazione**

3 mesi dopo l'inizio della terapia è indicata una determinazione dei marcatori ossei nel sangue allo scopo di valutare l'efficacia del trattamento (Figura 1).

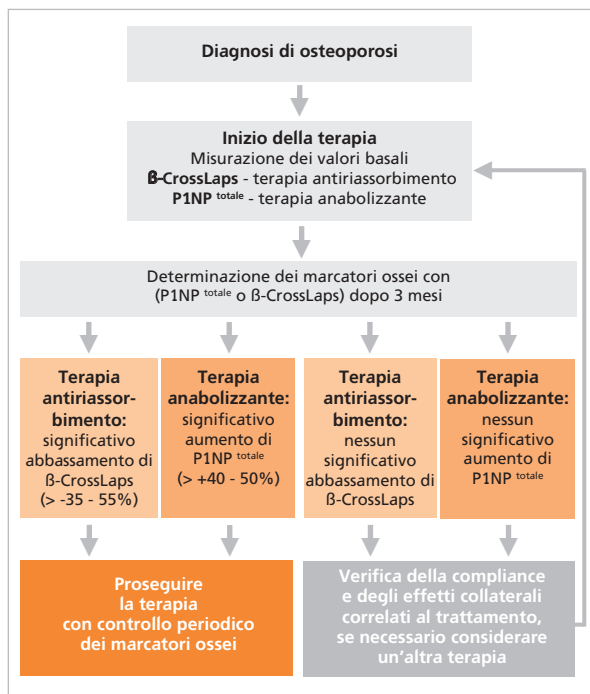
■ **Materiale analitico e stabilità**

Prelievo del campione sempre al mattino a digiuno.

Test	Validità del test		
P1NP	Plasma EDTA, Plasma eparinato o Siero : 24 ore a 15 - 20°C, 5 giorni a 4 - 8°C o 6 mesi a -20°C		
	Plasma EDTA	Plasma eparinato	Sérum
CTx	24 ore, 15 - 25 °C	24 ore, 15 - 25 °C	8 ore, 15 - 25 °C
	8 giorni, 4 - 8 °C	24 ore, 4 - 8 °C	8 ore, 4 - 8 °C

■ **Figura 1**

Algoritmo per il monitoraggio delle terapie anabolizzanti o antiassorbimento mediante i marcatori ossei.



(Adattato dalla fonte: Roche Diagnostics, Svizzera, brochure sul rapporto metabolismo osseo-marcatori nell'osteoporosi)

■ **Tariffe**

Denominazione	N. posizione	Prezzo CHF
P1NP (procollagene di tipo 1)	1622.00	65
CTx (β -CrossLap, Telopeptide)	1691.00	37

■ **Referenze**

Società Svizzera Contro l'Osteoporosi (www.svgo.ch)
National Kidney Foundation (www.kidney.org)
Lippuner K et al. Osteoporos Int 2010; 21:381-389.
Rizzoli R et al. Schweiz Med Forum 2008;8(Suppl.45):1-11.
Portale di informazioni sull'osteoporosi (www.osteoporose.com)
Herold G et al. Innere Medizin 2009:725 - 28

■ **Informazioni**

Dr. Lukas Bestmann 071 227 44 44
Specialista FAMH in chimica clinica
Dr. Matthias Kaelin 071 227 44 44
Specialista FAMH in immunologia
Dr. Luca Germagnoli 091 960 73 73
Resp. Chimica clinica e ematologia

■ **Redazione**

Dr. Matthias Kaelin, Medical Loyalty Unilabs
Prof. em. Raymond Auckenthaler, Direttore medico