

UNIVERSITA' DI PISA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia



Tesi di laurea

**VALUTAZIONE DELLA MORFOMETRIA OSSEA NEL
PAZIENTE AFFETTO DA OSTEOPOROSI SECONDARIA AD
IPERPARATIROIDISMO**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Alessandro FALDINI

Candidato:

Nicola PIOLANTI

Anno Accademico 2005/2006

Indice:

Riassunto	Pag.01
Introduzione	Pag. 02
Epidemiologia	Pag. 05
Organizzazione del Tessuto Osseo	Pag. 09
Rimodellamento Osseo	Pag. 18
Fisiopatologia dell'Osteoporosi	Pag. 24
• osteoporosi primitiva	
• osteoporosi secondaria	
Iperparatiroidismo	Pag. 36
Misurazione della massa ossea	Pag. 41
Valutazione morfometrica dello scheletro	Pag. 46
Scopi dello studio	Pag. 51
Materiali e metodo	Pag. 53
Analisi dei risultati	Pag. 60
Discussione	Pag. 64
Conclusioni	Pag. 66
Bibliografia	Pag. 67

RIASSUNTO

L'osteoporosi è l'osteopatia metabolica più diffusa nel mondo occidentale; essa è causata da una patologica riduzione della massa ossea e da alterazioni microarchitetturali dello scheletro che portano ad un marcato aumento del rischio di frattura.

Vengono riconosciute due forme prevalenti di osteoporosi: la primaria a tipica insorgenza post-menopausale, la secondaria dovuta a patologie di vario tipo e disendocrinie. Abbiamo scelto di valutare un gruppo selezionato di pazienti affetti da osteoporosi secondaria ad iperparatiroidismo, a causa dell'elevato impatto sociale di questa patologia. Si è voluto utilizzare l'indice corticale che, come riportato in letteratura, è un parametro che può fornire utili informazioni sulle modificazioni a cui il tessuto osseo va incontro in seguito a patologia osteoporotica, come strumento di raffronto tra i pazienti con osteoporosi secondaria e un gruppo di controllo omogeneo per età e sesso.

Le misurazioni sono state effettuate tramite un programma computerizzato che ha permesso la valutazione delle immagini digitalizzate, a livello della seconda metacarpo falangea e dell'omero, ad una distanza dall'epifisi pari al diametro massimo della stessa, correggendo così l'errore legato alla diversa distanza dalla quale vengono effettuati i radiogrammi.

I risultati così ottenuti sono stati oggetto di valutazione statistica.

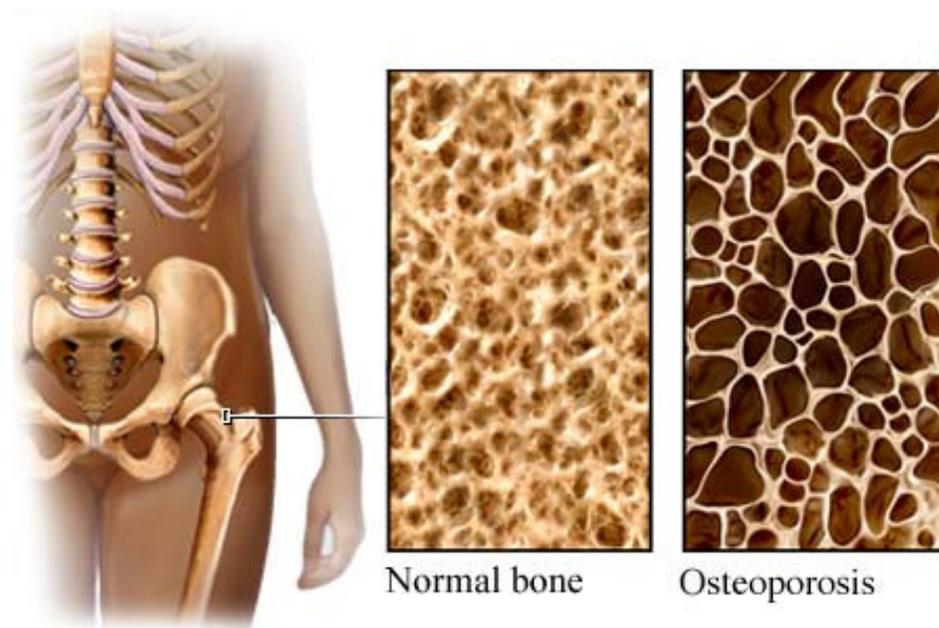
INTRODUZIONE

L'osteoporosi è la più importante malattia metabolica dell'osso; il termine "osteoporosi" deriva dalla lingua greca: *osteon* che significa osso, *poros* piccolo foro. Pertanto il termine stesso di osteoporosi descrive molto bene i cambiamenti del tessuto osseo che possono essere osservati in questa malattia generalizzata dello scheletro.

Tradizionalmente viene definita come: "malattia sistemica dello scheletro caratterizzata da una bassa massa ossea e da alterazioni della microarchitettura con un aumento della fragilità e del rischio di frattura"[1].

L'osteoporosi è una malattia a carattere progressivo che determina una progressiva diminuzione della densità delle ossa agendo sia sulla componente minerale (calcio e fosforo) sia sulla componente organica, a causa di uno squilibrio acquisito nel sistema di regolazione ormonale che normalmente disciplina il tessuto scheletrico. Esistono numerose classificazioni dell'osteoporosi, a seconda che si consideri il meccanismo patogenetico, l'età di insorgenza, l'associazione con altre patologie, i distretti scheletrici interessati, etc.. Una prima semplice classificazione consiste nel dividere le osteoporosi **primitive** da quelle **secondarie**; queste ultime possono a loro volta essere sistemiche o distrettuali .

L'osteoporosi primaria è caratterizzata dall'assenza di altre condizioni cliniche (o terapie) in grado di determinare il danno scheletrico quantitativo e qualitativo che, a sua volta, è all'origine della ridotta resistenza ossea e dell'aumentata suscettibilità alle fratture. Nella definizione di osteoporosi primaria è l'osteoporosi stessa ad essere "malattia". Sono comprese in essa le varianti dell'osteoporosi post-menopausale, dell'osteoporosi involutiva (senile) e dell'osteoporosi idiopatica giovanile, che hanno alcune caratteristiche distintive, riguardanti l'età di insorgenza, la gravità e la reversibilità del danno osseo e le sedi prevalenti di frattura. All'osteoporosi primaria si contrappone un gruppo eterogeneo di osteoporosi secondarie. In esse l'osteoporosi è solo una delle conseguenze della patologia di base o dell'impiego di farmaci: l'osteoporosi, anche se grave, non è l'elemento caratterizzante ma è parte del complesso sindromico.



L'osteoporosi probabilmente è una malattia che è sempre esistita ma, solo recentemente è divenuta un patologia di notevole rilievo clinico a causa dell'allungamento della vita media. All'inizio del diciannovesimo secolo, Sir Astley Cooper, un famoso chirurgo inglese, scrisse: "la sottigliezza e la diminuzione di spessore che il tessuto osseo acquisisce negli stadi più avanzati della vita favoriscono lo sviluppo di fratture ". Il termine osteoporosi fu coniato da Jhoann Lobstein circa nello stesso periodo ma la malattia alla quale si riferiva era probabilmente l'osteogenesi imperfetta. Nel 1940 l'endocrinologo americano Fuller Albright descrisse l'osteoporosi post-menopausale attribuendone la causa alla carenza di estrogeni. Successivamente fu proposta l'esistenza di due forme di osteoporosi, una legata al deficit di estrogeni ed una al deficit di calcio e all'invecchiamento dello scheletro. Questo è stato ripreso dal concetto attuale nel quale l'osteoporosi rappresenta un continuum nel quale convergono multipli meccanismi patogenetici determinando perdita di massa ossea, alterazioni microarchitetturali e fratture [2].

In questa tesi si è voluto approfondire lo studio dell'osteoporosi secondarie e soprattutto di quelle legate all'iperparatiroidismo; come metodo di studio abbiamo voluto utilizzare l'esame radiologico standard sul quale è stato calcolato l'indice

corticale (I.C.), parametro che, come riportato in numerosi studi, si correla con la massa ossea del soggetto che rappresenta il primo parametro da definire nella diagnosi e nella prevenzione dell'osteoporosi.

EPIDEMIOLOGIA

L'osteoporosi è una patologia che ha un'elevata prevalenza ed incidenza nella popolazione italiana e si propone con grande urgenza ad un'attenta analisi di politica sanitaria e sociale. L'osteoporosi primitiva rappresenta l'80% delle forme di osteoporosi ed era una condizione fino a poco tempo fa ignorata, perché tale malattia decorre per molti anni in maniera del tutto asintomatica, fino al momento della complicità fratturativa. Le gravi conseguenze associate alle fratture osteoporotiche presentano un aumento senza precedenti, dovuto principalmente al marcato invecchiamento della nostra popolazione. L'avanzare dell'età è infatti una delle principali cause di perdita di massa ossea in entrambi i sessi, anche se inizia più precocemente nella donna. Quindi, il rapido e marcato invecchiamento della popolazione (l'Italia è il paese più "vecchio" nel mondo, con una percentuale di oltre il 18% di ultrasessantacinquenni e di circa il 4% di ultraottantacinquenni, che nei prossimi 40 anni raggiungeranno il 25% e l'8% rispettivamente), porta inevitabilmente ad un aumento di tutte le condizioni età-associate ponendo anche l'osteoporosi come priorità sanitaria e sociale nel nostro Paese.

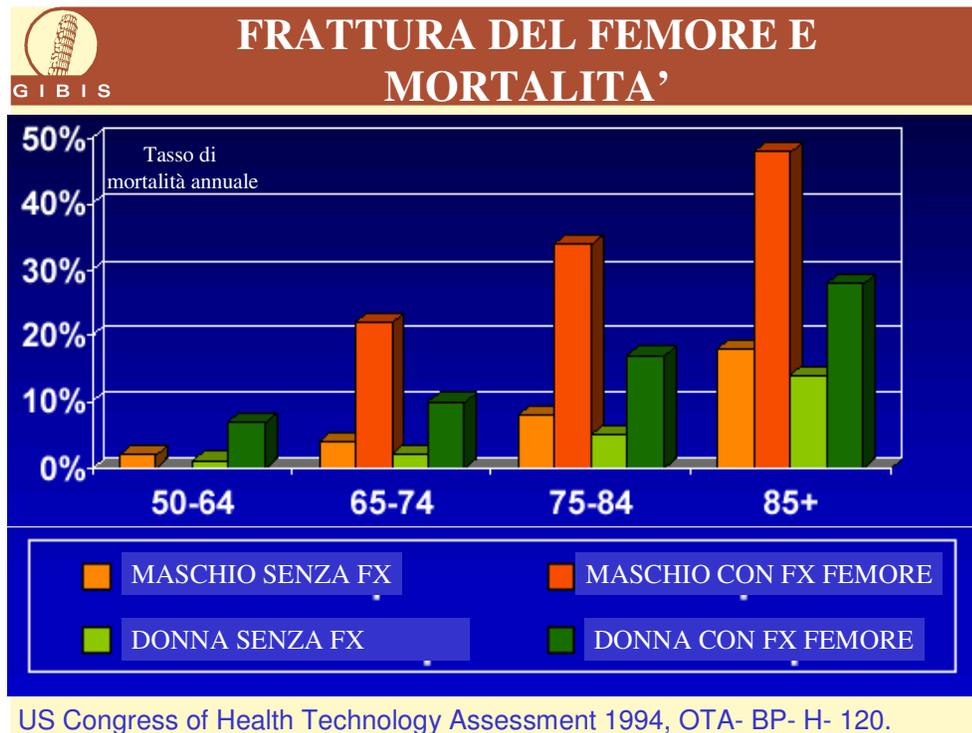
Studi recenti raccolti su tutto il territorio nazionale dimostrano come circa il 25% delle donne dopo i 40 anni ed il 15% degli uomini dopo i 60 anni è affetto da questa patologia, mentre nelle stesse fasce d'età l'osteopenia riguarda addirittura il 42% delle donne ed il 34% degli uomini quindi, in Italia oltre 3,5 milioni di donne e circa 1 milione di uomini sono colpiti da osteoporosi, mentre oltre 6,5 milioni di donne e circa 2 milioni di uomini dall'osteopenia [1].

La prevalenza dell'osteoporosi, come riportata dallo studio ESOPPO, è simile a quella riportata in altri studi di popolazione del Nord America e in diversi Paesi mediterranei [3,4].

Le donne sono circa 4 volte più a rischio di sviluppare questa condizione, che comporta, ovviamente, anche una diversa incidenza delle complicanze fratturative: una ogni due donne e uno ogni due uomini sopra i 50 anni avrà una frattura da fragilità nella restante vita. In particolare, tale rischio è nella donna di 17,5% ,15,6% e 16% rispettivamente per il femore prossimale, la colonna vertebrale ed

avambraccio distale, le tre sedi più frequenti di fratture osteoporotiche, mentre nel maschio è rispettivamente di 6%, 5% e 2,5%. L'incidenza della frattura di femore aumenta esponenzialmente dai 65 anni in poi, raddoppiandosi all'incirca ogni 5 anni di età e raggiungendo gli oltre 400 casi su 10.000 nelle donne ultraottantacinquenni. In accordo con la Fondazione Internazionale dell'Osteoporosi, più del 40% delle donne di media età in Europa saranno affette da una o più fratture da osteoporosi durante il resto della loro vita [5].

In Italia secondo i dati ESOP, si stimano circa 140.000 fratture di femore prevalenti nella popolazione femminile di 50 anni ed oltre e circa 43.000 fratture di femore negli uomini di età superiore ai 60 anni. Le conseguenze legate alla frattura di femore sono pesantissime, sia in termini di morbilità che di impatto socio-economico. La mortalità è del 15-25% e la disabilità motoria colpisce più della metà dei pazienti nell'anno successivo all'evento.



Al costo sociale di tale patologia va aggiunto quello economico; si calcola che il costo delle fratture da osteoporosi in Europa raggiunga ben oltre i 10 miliardi di Euro e negli Stati Uniti oltre 13 miliardi di dollari/anno.



COSTI DELL'OSTEOPOROSI

<u>PATOLOGIA</u>	<u>PREVALENZA</u>	<u>COSTI DIRETTI/anno</u> (Miliardi di US\$)
Asma	15 milioni	\$7.50
Osteoporosi	10 milioni	\$13.8
Infarto del miocardio	4.6 milioni	\$20.3

National Heart Lung and Blood Institute
National Osteoporosis Foundation
American Heart Association

Importantissima è dunque la prevenzione di questa patologia, intesa come l'insieme degli interventi diretti al raggiungimento ed al mantenimento di un'adeguata massa ossea. Il picco di massa ossea viene raggiunto nei primi 20-30 anni di vita, dopodichè comincia la perdita, che può essere di entità diversa in relazione agli eventuali fattori di rischio presenti nei singoli individui. Quanto più è elevato il picco di massa ossea in età giovanile e tanto più facile diventa il mantenimento di un'adeguata massa ossea in età avanzata. Parimenti se si riesce a limitarne la perdita, la probabilità di fratture osteoporotiche diminuisce grandemente.

L'osteoporosi secondaria rappresenta una delle complicanze di patologie endocrino-metaboliche, gastrointestinali, ematologiche e del tessuto connettivo e rappresenta il 20% delle forme di osteoporosi, spesso caratterizzate da una elevata e rapida

perdita di massa ossea con un conseguente elevato rischio di complicanze fratturative.

ORGANIZZAZIONE DEL TESSUTO OSSEO

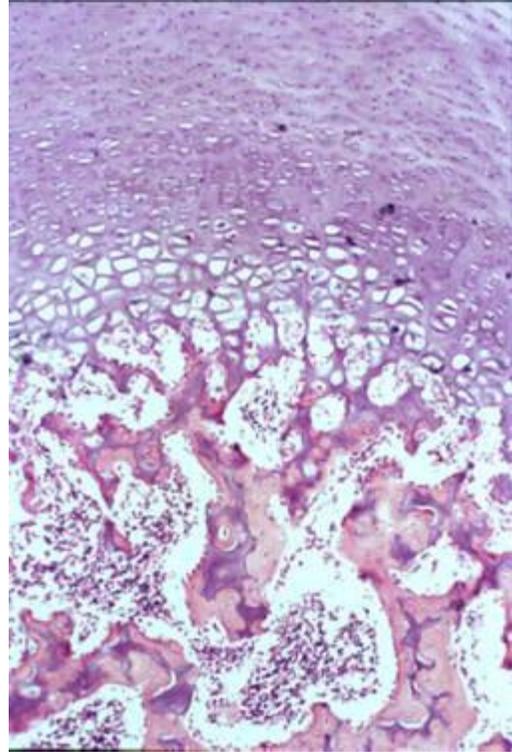
L'osso è una forma di tessuto connettivo specializzato in cui le componenti extracellulari sono mineralizzate; ciò è responsabile della notevole rigidità e resistenza e, contemporaneamente, di un certo grado di elasticità. La struttura delle singole ossa fornisce la massima resistenza alla tensione meccanica, pur mantenendo la minore massa possibile. Esso contiene il 99% del calcio e del fosforo totale dell'organismo, rappresenta un grande serbatoio di questi ioni e svolge un ruolo fondamentale nella conservazione dell'omeostasi del calcio e del fosforo. L'osso è costituito da una matrice di collagene extracellulare, composta prevalentemente da collagene di tipo 1, proteoglicani e proteine non collageniche che comprendono l'osteocalcina (proteina GLA dell'osso), la proteina GLA della matrice , l'osteonectina e le proteine dell'attacco cellulare come la fibronectina, l'osteopontina, la trombospondina e le sialoproteine ossee. La matrice ossea contiene anche fattori di crescita che svolgono un ruolo di regolazione importante nel modellamento e rimodellamento osseo e comprendono i fattori di crescita trasformanti $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$, e i fattori di crescita derivanti dalle piastrine, il fattore di crescita insulino-simile, il fattore di crescita endoteliale e le proteine morfogenetiche ossee. Il minerale osseo si deposita all'interno della matrice, inizialmente come fosfato di calcio amorfo e, in seguito, sotto forma di idrossiapatite di calcio.

Istogenesi dell'osso

L'osso si sviluppa sempre tramite sostituzione di un tessuto connettivo preesistente. Nell'embrione si osservano due differenti modalità di istogenesi. Quando l'osso è formato direttamente nel tessuto connettivo primitivo si parla di ossificazione intramembranosa; se la formazione di osso avviene su una cartilagine preesistente è definita ossificazione endocondrale.

La deposizione di matrice ossea è essenzialmente identica nelle due modalità di formazione dell'osso, ma nell'ossificazione endocondrale la massa cartilaginea deve essere rimossa prima che cominci la deposizione di tessuto osseo[6].

In entrambe, l'osso è dapprima depositato in una forma immatura caratterizzata da un'organizzazione casuale, trabecolare del collagene chiamato appunto, osso trabecolare. Questo viene poi rimaneggiato in modo tale da formare l'osso lamellare che costituisce la maggior parte dello scheletro maturo. L'osso lamellare è composto da strati successivi, ciascuno dei quali presenta un'ultrastruttura finemente organizzata; esso può organizzarsi come un'unica massa, ed è allora definito osso compatto, o può formare una massa spugnosa, l'osso spugnoso.



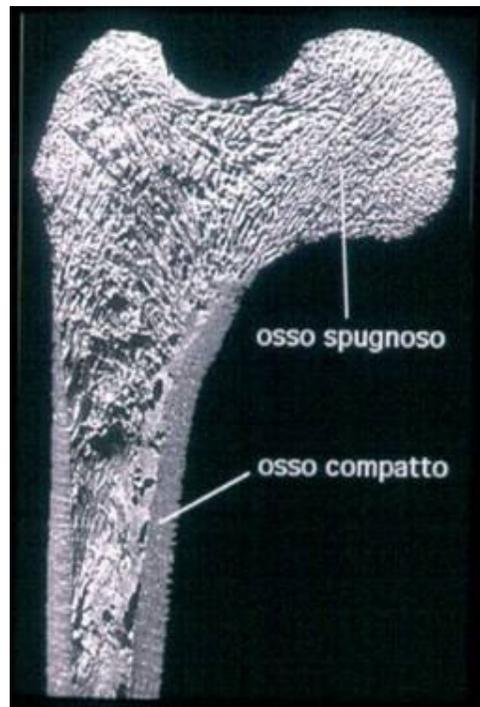
Osso compatto

E' presente nelle diafisi delle ossa lunghe (dove delimita la cavità midollare) e sulla superficie delle ossa brevi e delle ossa piatte; l'aggettivo "compatto" identifica l'aspetto omogeneo privo di cavità macroscopicamente evidenti [7].

L'osso compatto è formato da colonne ossee parallele che, nelle ossa lunghe, sono disposte secondo le linee di tensione esercitate sull'osso. Ogni colonna è formata da strati concentrici o *lamelle* disposte intorno a canali centrali che contengono vasi ematici, linfatici e nervi; questi canali neurovascolari sono chiamati *canali di Havers*, essi comunicano l'uno con l'altro, con l'endostio e il periostio per mezzo dei *canali di Volkman* che percorrono le colonne ad angolo retto od obliquamente rispetto ai canali di Havers.

Ogni sistema Haversiano inizia con un ampio canale alla cui periferia gli osteoblasti sono situati lungo le lamelle ossee. Con la deposizione delle successive lamelle il diametro dei canali Haversiani diminuisce e gli osteoblasti sono confinati come osteociti in spazi

chiamati *lacune*, nella matrice. Gli osteociti sono disposti in anelli concentrici entro le lamelle. Tra le lacune adiacenti ed il canale ci sono numerosi piccoli canali di connessione chiamati *canalicoli*, che contengono fini estroflessioni citoplasmatiche degli osteociti.



Osso spugnoso

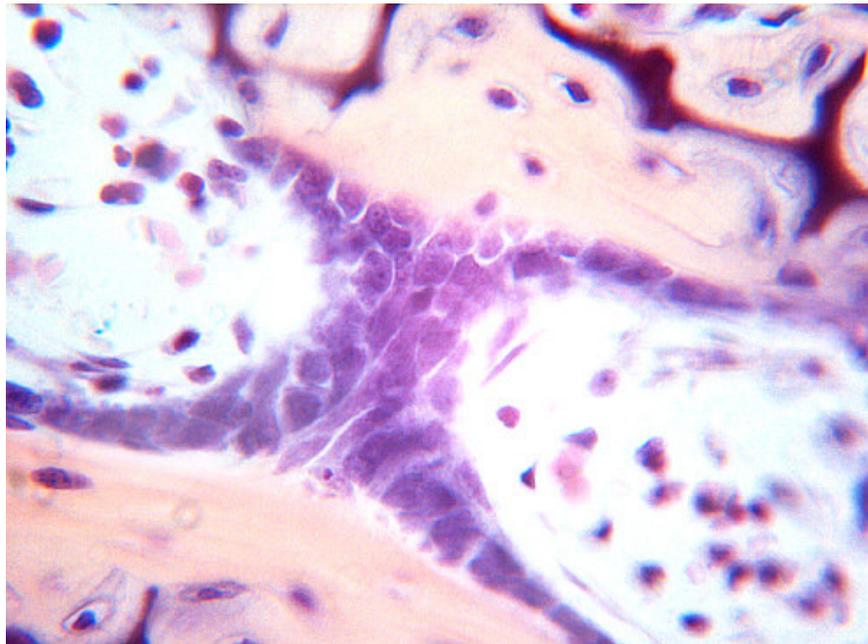
Il tessuto osseo spugnoso si trova profondamente allo strato compatto nelle epifisi delle ossa lunghe, nelle ossa brevi e nelle ossa piatte; è microscopicamente caratterizzato dalla presenza di trabecole che circoscrivono cavità contenenti midollo osseo. Le trabecole hanno una disposizione spaziale ordinata in base alla direzione delle linee di forza in modo da conferire la massima resistenza [7].

Come gli altri tessuti connettivi l'osso è composto da cellule e da una matrice organica extracellulare che contiene sostanza fondamentale glicoproteica e fibre collagene [8].

Cellule ossee

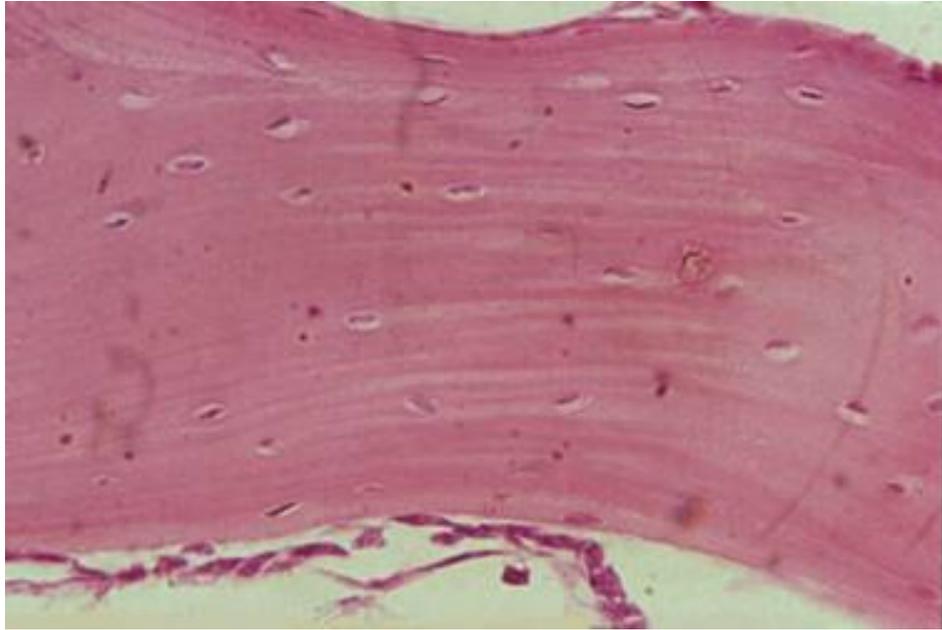
Le cellule ossee, che derivano tutte da una cellula progenitrice mesenchimale appartenente al sistema reticolo endoteliale in senso lato, sono rappresentate da: osteoblasti, osteociti e osteoclasti.

Osteoblasti: ovoidali o quadrangolari, relativamente piccoli con nucleo voluminoso, 1-3 nucleoli, citoplasma basofilo ricco di mitocondri e microtubuli. Essi sono deputati alla sintesi e alla secrezione della componente organica della matrice extracellulare dell'osso, la sostanza osteoide, che rapidamente va incontro a mineralizzazione; sono situati ai bordi delle lamelle ossee e tra essi vi sono sottili ponti di collegamento che assicurano un contatto tra osteoblasti e matrice [7,9].

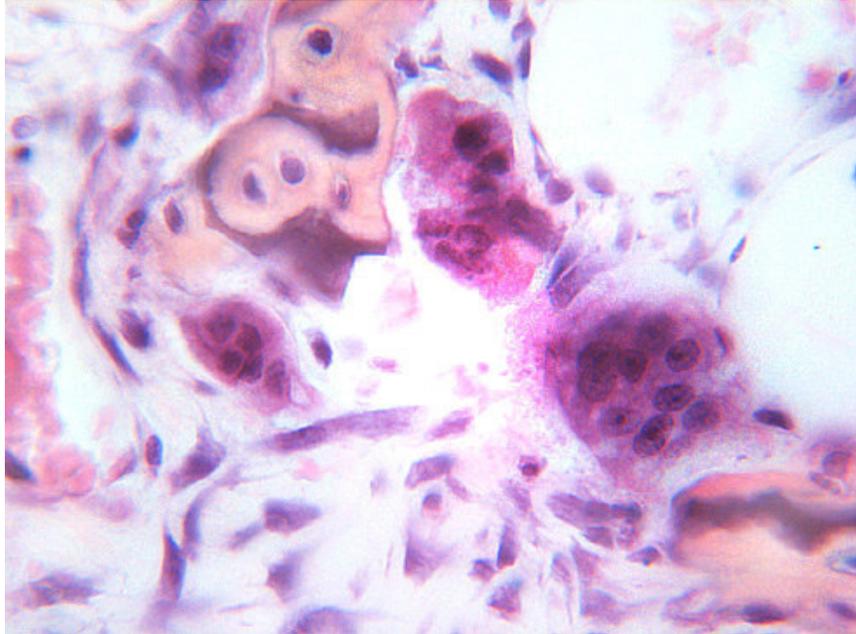


Gli osteoblasti svolgono un ruolo importante anche nella differenziazione degli osteoclasti.

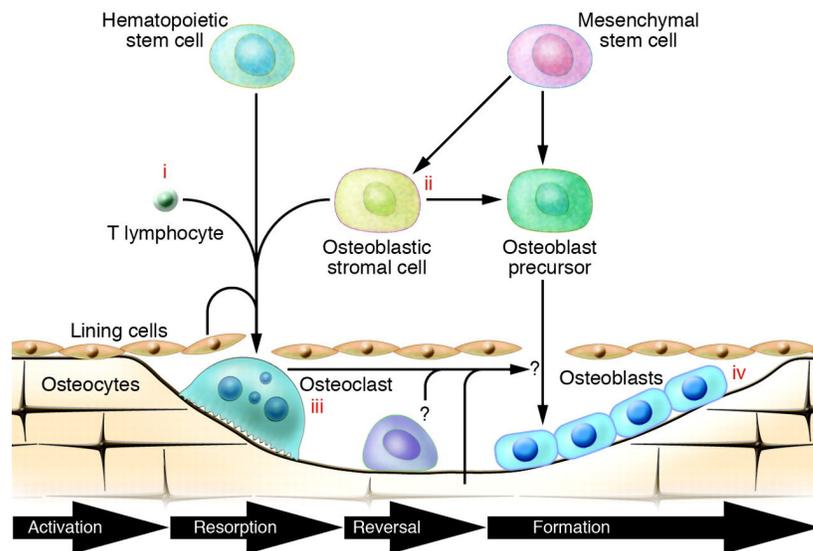
Osteociti: derivano dagli osteoblasti, sono di forma ovoidale con asse maggiore parallelo all'asse maggiore dell'osso, si trovano all'interno di lacune ossee, collegati tra loro da un'estesa maglia di ramificazioni. Gli osteociti sono cellule apparentemente inattive anche se probabilmente partecipano al rilascio in circolo del calcio ed all'occorrenza possono ritrasformarsi in osteoblasti.



Osteoclasti: sono cellule giganti (10-100 μ) globose e plurinucleate, derivate da precursori emopoietici della linea dei monociti-macrofagi. Presiedono al riassorbimento del tessuto osseo con un procedimento di duplice natura, chimico per la parte minerale ed enzimatico per la parte organica. Durante il processo di riassorbimento, gli ioni idrogeno generati dall'anidrasi carbonica di tipo 2 vengono pompate all'esterno della cellula tramite una pompa protonica per disciogliere il minerale osseo. Gli enzimi lisosomiali, che comprendono le proteinasi della cisteina, vengono poi rilasciate per degradare la matrice ossea.



L'attacco degli osteoclasti all'osso mineralizzato rappresenta una parte essenziale del processo di riassorbimento ed è mediato dalle integrine che si legano alle molecole della matrice ossea tramite sequenze specifiche GRD (arg-gli-asp) [10]. Queste proteine di attacco comprendono l'osteopontina, la fibronectina e il collagene tipo 1. Solitamente si trovano in corrispondenza di lacune ossee da loro stesse create nel processo di riassorbimento, le cosiddette lacune di Howship.



Matrice ossea

La sostanza interstiziale dell'osso è composta da due componenti maggiori: da una matrice organica (35%) e una parte inorganica (65%).

Matrice organica: è costituita da fibre collagene immerse in sostanza fondamentale ricca di proteoglicani. Il collagene che costituisce il 95% della porzione organica della matrice ossea è principalmente di tipo 1, formato dalla polimerizzazione di numerose subunità di tropocollagene con la caratteristica bandeggiatura trasversale di circa 67nm che consente la formazione di una struttura tridimensionale tale da permettere la nucleazione del minerale osseo.

I proteoglicani dell'osso sono costituiti principalmente da glicosamminoglicani acidi, solitamente solforati, uniti assieme da brevi catene proteiche. Quelli meglio conosciuti sono il condroitin fosfato e dall'acido ialuronico; essi rappresentano una piccola porzione della matrice ma, nonostante ciò, sembrano svolgere un ruolo fondamentale nel processo della calcificazione.

Matrice inorganica: rappresenta i 2/3 in peso e 1/2 in volume dell'osso; è costituita da diversi sali di calcio tra cui il fosfato tricalcico cristallino che, sotto forma di idrossiapatite $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, rappresenta il costituente principale dell'osso.

Osservazioni effettuate durante il processi di mineralizzazione hanno consentito di precisare che il fosfato di calcio precipita inizialmente sotto forma di minutissimi aggregati amorfi che crescono occupando progressivamente gran parte dello spazio interposto tra le microfibrille di collagene. Una volta formati i cristalli di idrossiapatite, la deposizione di nuovo minerale può avvenire sia per formazione di nuovi cristalli, che per apposizione sui cristalli preesistenti. Tale fenomeno è finemente regolato dalle cellule ossee tramite la produzione di specifiche molecole della matrice ossea, come già accennato in precedenza.

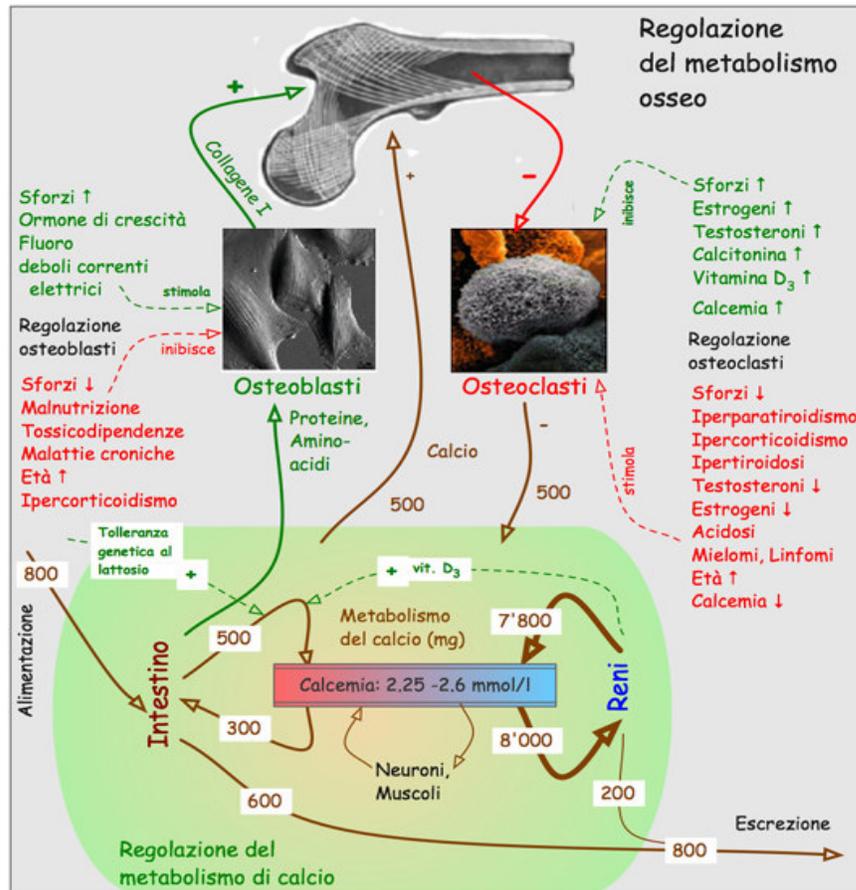
RIMODELLAMENTO OSSEO

Nonostante la sua durezza e quindi l'apparente staticità, l'osso è estremamente dinamico ed in continua evoluzione. Avvengono infatti costantemente due processi, uno di lenta apposizione e l'altro, più rapido, di riassorbimento. Il susseguirsi di apposizione e riassorbimento osseo prendono il nome di rimodellamento osseo. Esso si verifica in punti separati sulla superficie ossea e consiste nell'eliminazione di un quanto di osso mineralizzato da parte degli osteoclasti, seguita dalla sintesi e dalla mineralizzazione di nuovo tessuto osseo da parti degli osteoblasti all'interno della cavità così creatasi. Le attuali concezioni sul rimodellamento e sul turnover dell'osso trovano la loro giustificazione nelle osservazioni morfologiche di Frost e coll., che dimostrano come nell'adulto la formazione di osso avvenga quasi esclusivamente là dove si è verificato di recente un riassorbimento osteoclastico. Questo turnover dell'osso si verifica in nuclei focali distinti, lungo tutto lo scheletro. Attualmente è accettato che il rimodellamento di ciascuno di questi nuclei si verifichi in un periodo abbastanza limitato (stimato all'incirca in 3-4 mesi). In condizioni normali, la sequenza temporale è sempre quella del riassorbimento seguito dalla formazione (accoppiamento) e, le quantità di osso riassorbito e formato all'interno delle singole unità di rimodellamento (BRU) sono quantitativamente simili (equilibrio). Tutte le malattie metaboliche dell'osso sono la conseguenza di un processo patologico a carico degli eventi cellulari del normale ciclo del rimodellamento osseo.

In malattie quali l'iperparatiroidismo primitivo, l'ipertiroidismo e la malattia di Paget, in cui vi è una attivazione degli osteoclasti, si nota altresì un incremento compensatorio approssimativamente bilanciato della neoformazione ossea. Esiste tuttavia una serie di malattie ben note nelle quali l'attività degli osteoblasti non porta alla riparazione completa del difetto originatosi a causa del precedente riassorbimento, non essendo in grado di riformare tutto l'osso rimosso. L'esempio più tipico è il mieloma, caratterizzato solitamente da lesioni osteolitiche a stampo con scarsa formazione di nuovo osso [11].

Nei pazienti anziani affetti da osteoporosi vi è una diminuzione dello spessore medio della parete che riflette verosimilmente l'incapacità degli osteoblasti a riparare in maniera adeguata i difetti dovuti al riassorbimento osseo avvenuto per la normale attività osteoclastica.

Il controllo del rimodellamento osseo deriva da una complessa interazione tra sollecitazioni meccaniche, ormoni sistemici, citochine e fattori di crescita prodotti localmente. Questi ultimi, prodotti dalle cellule ossee o dalle cellule del microambiente osseo, agiscono in maniera autocrina o paracrina e, probabilmente, fanno da mediatori, almeno in parte, degli effetti di stimoli meccanici ed ormoni sistemici.



Alcuni ricercatori sostengono la teoria che l'accoppiamento sincrono dei processi di riassorbimento-neoformazione ossea sia legato a mediatori umorali: durante la fase

di riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti vengono rilasciati dei fattori come l'IGF-1 e 2 e il TGF- β che stimolano l'apposizione di nuovo osso [12].

Una variante di questa concezione è quella per cui i fattori che stimolano il riassorbimento agiscono (con minore intensità) anche sugli osteoblasti attivandoli e inducendo di conseguenza la neoformazione di osso. Vi è un'altra ipotesi, distinta dalle precedenti, per spiegare l'aggregazione dei due eventi: dal momento che gli osteoblasti sono allineati lungo la superficie dell'osso, una volta che sia terminata la fase del riassorbimento osteoclastico, essi si riallineano sulla superficie dell'osso allo scopo di ripristinare l'integrità, senza che sia necessario il coinvolgimento di un mediatore umorale, accadendo il tutto come semplice conseguenza del riassorbimento stesso.

Gli stimoli meccanici sono un fattore determinante nello sviluppo delle dimensioni, della forma e della microarchitettura delle ossa durante la crescita dello scheletro e, successivamente, svolgono un ruolo importante nel mantenimento della massa ossea. Molti ormoni sistemici influenzano il rimodellamento osseo durante la crescita e durante la vita adulta; essi comprendono: l'ormone paratiroideo (PTH), l'1,25 diidrossicolecalciferolo (1,25(OH)₂D₃), la calcitonina, gli ormoni tiroidei, l'ormone della crescita, i glucocorticoidi e gli steroidi sessuali che hanno tutti dei recettori sugli osteoblasti.

Paratormone

Il paratormone è un potente stimolatore del riassorbimento osseo, sebbene il recettore per il PTH non sia dimostrabile sugli osteoclasti, esso è abbondantemente rappresentato nelle cellule pre-osteoblastiche. L'aumentato riassorbimento osteoclastico sembra, pertanto, essere la conseguenza di segnali secondari trasmessi probabilmente attraverso il contatto tra cellula e cellula o del rilascio di mediatori solubili chiamati OAF (osteoclast activating factors).

In studi in vitro è stato dimostrato come l'applicazione di PTH o di PTHrp (*PTH-related peptide*) inibisce la sintesi di collagene da parte dell'osteoblasto, mentre il trattamento intermittente o transitorio produce un effetto stimolatorio,

anabolizzante, mediato da fattori di crescita insulino-simili (IGF) e dal TGF- β . L'ormone paratiroideo può non solo aumentare la capacità di sintesi dell'osteoblasto, ma anche influenzare la proliferazione dei pre-osteoblasti e la cessazione programmata dell'attività di formazione ossea degli osteoblasti mediante apoptosi.

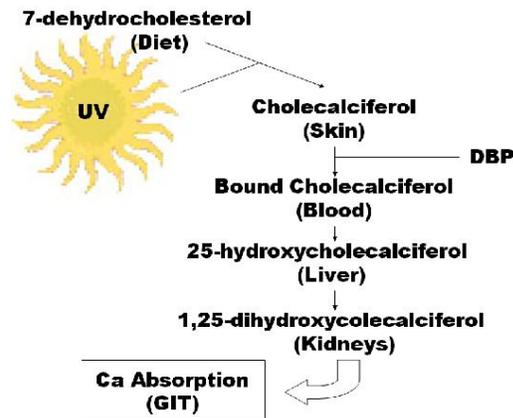
Il PTH può, quindi, aumentare il numero di osteoblasti attivi sia incrementandone il tasso di produzione, sia riducendone il tasso di mortalità. In aggiunta a questo promuove a livello renale il riassorbimento di ione calcio, diminuisce il riassorbimento del fosforo da parte del tubulo prossimale, abbassando così la fosforemia e stimola a livello renale l'idrossilazione della 25(OH)D3: si ottiene così la 1,25 (OH)₂D3, il metabolita più attivo della vitamina D, che agendo a livello intestinale aumenta l'assorbimento di calcio e fosforo.

Vitamina D3

Il coledcalciferolo si forma in massima parte nella pelle per irradiazione del 7-deidrocolesterolo ad opera dei raggi solari, pertanto, un'adeguata esposizione al sole è necessaria per prevenire la carenza di vitamina D3.

Questa vitamina, di per se non rappresenta la sostanza attiva infatti, deve essere prima convertita in un altro composto l' 1-25 diidrossicolecalciferolo attraverso una serie di reazioni nel fegato e nel rene.

La vitamina D3 attivata agisce sul metabolismo del calcio favorendone l'assorbimento a livello intestinale, diminuendone l'escrezione a livello renale e promuovendone il deposito sotto forma di cristalli di idrossiapatite a livello osseo[13].



Calcitonina

E' un ormone secreto dalla tiroide che abbassa la concentrazione degli ioni calcio del sangue e che, in generale ha effetti opposti a quelli del paratormone.

La sua importanza nel regolare la concentrazione degli ioni calcio è comunque notevolmente meno rilevante rispetto a quella del paratormone. A livello intestinale determina la diminuzione dell'assorbimento del calcio e a livello renale aumenta la calciuria; mentre a livello osseo determina un aumento della permeabilità delle cellule al Ca^{++} , inibisce l'attività osteoclastica ed aumenta la sintesi di collagene.

Ormoni tiroidei

Gli ormoni tiroidei, prodotti dalle cellule follicolari della tiroide, aumentano il turnover osseo e giocano un ruolo importante nella stimolazione della maturazione dello scheletro; anomalie di produzione di ormoni tiroidei durante lo sviluppo possono portare a malformazioni ossee di vario grado fino al cosiddetto nanismo tiroideo, nell'adulto ipertiroideo si può sviluppare un quadro osteoporotico di variabile entità.

Ormone della crescita

L'ormone della crescita (GH), prodotto dall'ipofisi, agisce sul fegato inducendovi la produzione di fattori di crescita detti somatomedine; questi stimolano il metabolismo e la crescita dei condrociti della cartilagine di coniugazione promuovendo così l'accrescimento osseo.

Difetti congeniti di produzione di ormone della crescita provocano il cosiddetto nanismo ipofisario, mentre l'eccesso di produzione di questo ormone durante lo sviluppo porta alla condizione opposta, nota come gigantismo. L'ormone della crescita agisce anche promuovendo il riassorbimento di calcio a livello renale, contribuendo pertanto all'omeostasi del calcio.

Glucocorticoidi

I glucocorticoidi influenzano l'omeostasi scheletrica attraverso numerosi e complessi meccanismi in parte diretti sulle cellule ossee ed in parte mediati da interazioni con altri sistemi ormonali.

Gli effetti dei glucocorticoidi a livello scheletrico consistono in una soppressione del reclutamento osteoblastico ed in una depressione funzionale dell'osteoblasta maturo comportando, in ultima analisi, una riduzione di formazione della matrice scheletrica non calcificata [14].

Steroidi sessuali

Gli ormoni sessuali, che iniziano a prodursi dalle gonadi al momento della pubertà, svolgono un'azione inibitoria sulla crescita dei condrociti della cartilagine di coniugazione, determinando la chiusura delle epifisi e l'arresto dell'accrescimento osseo.

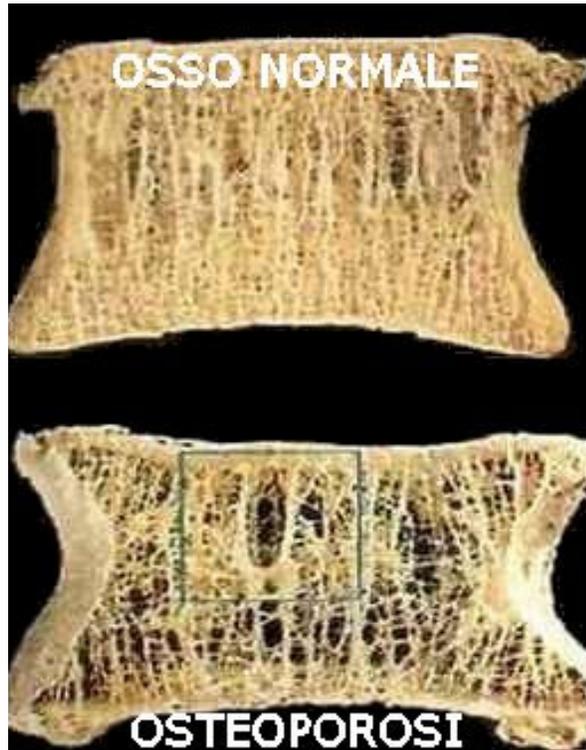
Essi fungono anche da stimolo per la differenziazione e l'attività funzionale degli osteoblasti, promuovendo il turnover dell'osso. Gli estrogeni svolgono un ruolo

fondamentale nel circuito di feedback che regola la massa ossea. Ogni qual volta nelle donne vengono meno gli ormoni ovarici, sia come risultato di anoressia nervosa, ovariectomia chirurgica, o di amenorrea secondaria a varie cause, lo scheletro sembra accorgersi di avere più osso di quanto necessita, permettendo che il riassorbimento sia maggiore della neoformazione ossea. Gli stessi mutamenti si verificano quando nell'uomo, per una ragione qualsiasi, viene a mancare il testosterone.

Il deficit di estrogeni è critico per la patogenesi dell'osteoporosi post-menopausale a tal punto che il rischio di frattura è inversamente proporzionale al livello degli estrogeni ed al loro recettore [15].

FISIOPATOLOGIA DELL'OSTEOPOROSI

L'osteoporosi si determina sia per una perdita di tessuto osseo dovuta alle normali variazioni del rimodellamento osseo legate all'età, sia per l'intervento di fattori estrinseci ed intrinseci che possono amplificare questo processo. E' accertato come l'osteoporosi sia una malattia multifattoriale, simile a molte malattie croniche la cui prevalenza aumenta con l'età. Le fratture rappresentano i danni strutturali dello scheletro e, in individui che hanno superato la mezza età, molte fratture avvengono come risultato di traumi a bassa energia.



Da un punto di vista patogenetico possono essere coinvolti gli osteoblasti, che non riescono più a svolgere la loro funzione di produttori di nuova matrice ossea o gli osteoclasti che divengono iperfunzionanti e riassorbono l'osso già formato. Anche la carenza di substrati della matrice quali proteine e mucopolisaccaridi possono indurre la patologia [16].

Schematicamente è utile una suddivisione in base al turnover osseo (aumentato o diminuito, accoppiato o disaccoppiato) e al meccanismo prevalente di compromissione del microambiente osseo.

Nell'ambito di ciascuna unità elementare di rimodellamento osseo (Bone Remodeling Unit, BRU), la fase di riassorbimento precede ed è in condizioni fisiologiche in sostanziale equilibrio con la successiva fase di neoformazione. La rottura di questo equilibrio, sia perché variano le attività di riassorbimento o di neoformazione ossea in ciascuna BRU, ma anche perché aumenta il numero di BRU attivate, determina, come esito finale, un prevalere dei processi di riassorbimento su quelli di neoformazione, con conseguente osteoporosi.

Modificazioni della massa ossea durante la vita:

Picco di massa ossea:

Il picco di massa ossea è generalmente definito come il massimo livello che la massa ossea raggiunge a seguito di uno sviluppo normale e prima che l'inesorabile perdita ossea legata all'età eroda ciò che lo sviluppo ha prodotto [17].

Esistono ormai numerosi studi che indicano nel valore del picco di massa ossea, raggiunto alla maturità, uno dei principali fattori determinanti la qualità del tessuto scheletrico delle età successive e conseguentemente uno dei fattori che condizionano la resistenza o la suscettibilità dell'osso alla frattura [18].

Fisiologicamente il picco di massa ossea, cioè la massima quantità dell'osso relativa a ciascun individuo, viene raggiunto all'età di 35-40 anni esso è caratterizzato da una fase di incremento, che segue a grandi linee l'andamento della crescita staturale, ed un periodo di consolidamento che termina all'età di circa quaranta anni; è minore nelle donne rispetto agli uomini e nei bianchi rispetto ai neri.

Da questo momento in poi inizia una fase di decremento del tessuto osseo che prosegue per tutta la vita.

Il picco di massa ossea e la densità scheletrica sono principalmente determinati da fattori genetici; si calcola che l'eredità ne condizioni dal 50 all'80%.

Un ruolo altrettanto importante lo ricoprono fattori ambientali quali l'adeguato apporto di calcio, l'età della pubertà, l'assetto ormonale, il peso e, non ultimo, lo stimolo meccanico esercitato sullo scheletro dall'attività fisica [19,20,21].

Recenti studi retrospettivi per coorti hanno indicato che il peso nell'infanzia è un indice predittivo significativo della massa scheletrica, del contenuto minerale della colonna lombare e del collo del femore nelle donne in età adulta [22].

Lo sviluppo intrauterino è anche esso implicato nel raggiungimento di una idonea massa ossea così come il peso alla nascita, che nella donna rappresenta anche un indice predittivo dell'età del menarca, tenendo conto dello sviluppo corporeo nell'infanzia [23,24].

Una crescita postnatale simmetrica ma lenta, è segno di sofferenza fetale verificatasi nel terzo trimestre di gravidanza. Vi sono diverse modalità attraverso le quali tale

sofferenza può danneggiare lo scheletro. Queste includono interazioni con l'espressione di geni di vari sistemi endocrini come l'asse ormone della crescita / fattore di crescita insulino-simile tipo I, l'asse ipotalamico-ipofisario-gonadico e l'asse paratiroidi vitamina D.

Un gran numero di geni sono stati associati alla massa ossea:

- il gene per il recettore della vitamina D: uno studio condotto su gemelli ha suggerito che il polimorfismo di questo gene poteva rendere conto del 75% della variabilità genetica della BMD (Bone Mineral Density) [25].
- il polimorfismo del gene per la catena $\alpha 1$ per il collagene tipo 1 a livello della sequenza di legame con Sp1: è più frequente nei pazienti con fratture da osteoporosi ed è associata con una bassa BMD della colonna lombare [26].,
- il polimorfismo del gene per il recettore estroprogestinico: risulta associato alla BMD della colonna lombare e delle ossa di tutto il corpo
- il gene dell'insuline-like grow factor I [27].

Perdita di massa ossea

La perdita di massa ossea inizia tra i 35 ed i 45 anni e continua fino alla fine della vita in entrambi i sessi ma, nella donna, nella decade successiva alla menopausa procede in maniera accelerata.

Circa la metà della perdita di osso trabecolare-spugnoso è dovuta alla menopausa mentre l'altra metà è da ascrivere al processo di invecchiamento. Complessivamente si calcola che circa il 50% della massa di osso spugnoso e il 35% della massa di osso corticale vengano persi nel corso della vita dalle donne, mentre nell'uomo la perdita è pari ai due terzi della quantità persa dalle donne [28,29].

L'intensità e la comparsa della perdita di massa ossea è maggiore a livello dell'osso trabecolare-spugnoso presumibilmente a causa del grande rapporto tra superficie e volume, del diverso microambiente cellulare e del maggior potenziale di attività metabolica di quest'ultimo rispetto all'osso compatto.

Il rapporto fra l'osso corticale e quello trabecolare varia nelle diverse parti dello scheletro in cui si verificano le fratture legate all'osteoporosi. L'osso trabecolare è soprattutto localizzato a livello della colonna vertebrale ed è questo il sito in cui si verificano più frequentemente le fratture osteoporotiche. A livello della colonna lombare l'osso trabecolare rappresenta il 66% del totale, mentre nell'area intertrocanterica del femore l'osso è per il 50% corticale e per il 50% trabecolare. Nel collo del femore il 75% è osso corticale e il 25% trabecolare, mentre a livello della zona mediana del radio la percentuale di osso corticale sale ad oltre il 95%.

La perdita di tessuto scheletrico è influenzata dal BMI, dal fumo di sigaretta, dall'introito di calcio con la dieta, dal consumo di alcool, dall'attività fisica, dalla produzione e metabolismo della vitamina D[21,30].

Nelle donne la menopausa, con la perdita degli ormoni estrogeni, gioca un ruolo fondamentale nell'insorgenza dell'osteoporosi determinando un aumento del turnover osseo ed uno squilibrio del rimodellamento con conseguente perdita di massa ossea. Gli steroidi sessuali svolgono un importante ruolo nel mantenimento della densità ossea anche nell'uomo, come dimostrato dal rapido decremento che si verifica dopo castrazione [31].

Fattori di rischio per osteoporosi:

Sono stati individuati numerosi fattori di rischio per osteoporosi; essi possono essere utilizzati per individuare tre gruppi di pazienti: ad alto rischio, a rischio moderato e a basso rischio.

Pazienti ad alto rischio: familiarità per osteoporosi (osteoporosi nei pazienti di primo grado), menopausa precoce (prima dei 45 anni), età avanzata (superiore ai 70 anni), terapia cortisonica (dosi medie per lunghi periodi), fratture precedenti (senza traumi evidenti), anoressia nervosa e immobilità (superiore 6 mesi dopo la menopausa).

Pazienti a rischio moderato: menarca tardivo (dopo i 15 anni), amenorrea prolungata, particolari malattie pregresse (epatopatie, malassorbimento, tireotossicosi, insufficienza renale cronica, artrite reumatoide, spondilite anchilosante, dieta povera di calcio ed immobilità prolungata (prima della menopausa).

Pazienti a basso rischio: fumo di sigaretta (più di 20 sigarette/die), alcool (consumo elevato), vita sedentaria (scarsa attività fisica sotto carico), body mass index (BMI) sotto 19 [32].

Dal punto di vista clinico comunque rivestono maggiore importanza non i fattori di rischio per osteoporosi ma i fattori di rischio di frattura.

Esiste sicuramente una forte relazione inversa tra la densità ossea ed il rischio di frattura, con un aumento dell'incidenza del rischio di frattura di due o tre volte per ogni riduzione dalla deviazione standard della Bone-Mineral-Density (BMD); tuttavia, numerosi altri fattori aumentano il rischio di frattura indipendentemente dalla densità ossea: il turnover osseo, l'architettura delle trabecole, la geometria scheletrica, l'instabilità posturale e la suscettibilità alle cadute [33].

OSTEOPOROSI PRIMITIVA

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce l'osteoporosi come una malattia sistemica ad eziopatogenesi multifattoriale, causata da una patologica riduzione della massa ossea e da alterazioni microarchitetturali del tessuto osseo che diventa fragile e maggiormente esposto al rischio di frattura; nell'ultima Consensus Conference è stata in particolare sottolineata l'importanza dell'alterazione della microarchitettura quale causa della diminuita resistenza del tessuto osseo e quindi della aumentata suscettibilità alle fratture [34].

Per molti autori l'osteoporosi primaria fa parte del normale invecchiamento e viene considerata una malattia quando il rischio di frattura è inaccettabilmente alto per l'aspettativa di vita dell'individuo.

E' per questa ragione, come nelle malattie cardiovascolari, che le strategie di intervento sono valutate in funzione del rischio relativo alla speranza di vita piuttosto che di rischio assoluto [35].

Tradizionalmente, i quadri di osteoporosi primitiva più importanti sono: l'osteoporosi post-menopausale e l'osteoporosi senile.

Osteoporosi post-menopausale

L'osteoporosi è stata associata con lo stato post-menopausale fin da quando Fuller Albright notò circa 40 anni fa, che 40 delle 42 pazienti da lui studiate per patologia osteoporotica erano donne in menopausa. L'osteoporosi post-menopausale altrimenti detta "di tipo I", colpisce circa il 20% delle donne ed è caratterizzato da un andamento di tipo esponenziale con il maggior riassorbimento di massa ossea nei primi 5 anni dopo la menopausa, per poi rallentare.

Essa è dovuta ad un aumento significativo del turn over osseo soprattutto a livello trabecolare con un aumento del numero e dell'attività delle BRU e con il risultato di sbilanciare il metabolismo osseo a favore del riassorbimento. L'osteoporosi post-menopausale è responsabile delle fratture dell'epifisi distale del radio "fratture di

Colles” e degli schiacciamenti vertebrali, in particolare a livello della cerniera dorso-lombare.

Il deficit di estrogeni provoca un incremento nella frequenza di attivazione della superficie ossea, che a sua volta conduce ad un aumento del riassorbimento osteoclastico. La neoformazione di osso aumenta in parallelo, ma non in maniera quantitativamente omogenea, per cui ha luogo un aumento del riassorbimento osteoclastico. I meccanismi attraverso i quali la diminuzione degli estrogeni provoca queste anomalie nel rimodellamento osseo sono oggetto di intense ricerche e sono oltremodo controversi. E' stato dimostrato che livelli ridotti di estrogeni provocano un aumento della produzione di IL 1, IL 6, e TNF da parte delle cellule monocitarie ematiche e del midollo osseo. Queste citochine sono potenti stimolatori del reclutamento e dell'attività osteoclastica che non viene contrastata efficacemente dagli osteoblasti portando ad quadro di osteoporosi ad alto ricambio.

Osteoporosi senile

L'osteoporosi senile rappresenta il secondo quadro di osteoporosi primitiva; viene anche detta “di tipo II” ed è caratterizzata da una riduzione lenta e progressiva della massa ossea, simile per entità e velocità nei due sessi ed indipendentemente dal livello degli ormoni gonadici.

La ridotta massa ossea che si osserva comunemente con l'avanzare dell'età è la risultante di una combinazione fra il raggiungimento di un picco osseo subottimale nella prima età adulta e dell'aumento del tasso di perdita ossea che avviene dopo l'età media come conseguenza della diminuita capacità funzionale delle cellule ossee associata ai processi di invecchiamento; si determina così uno squilibrio fra i fenomeni di riassorbimento e quelli di neo-osteogenesi.

Molti studi istologici e morfometrici hanno evidenziato come negli anziani le cavità formate dal riassorbimento osteoclastico sono solo parzialmente colmate dagli osteoblasti alla fine del ciclo di rimodellamento osseo. Questa anomalia è conosciuta come diminuzione dello spessore medio della parete [36]. Ciò potrebbe essere in, in teoria, il risultato da un lato dell'incapacità dell'osteoblasto di produrre

osso nuovo per un difetto intrinseco della cellula, dall'altro dal difetto di produzione locale di fattori regolatori di crescita (fattori di accoppiamento) necessari alla stimolazione della normale neo-osteogenesi.

E' probabile che ambedue gli eventi siano importanti; comunque il fatto che negli anziani le fratture guariscano, porta a concludere che gli osteoblasti possono funzionare normalmente, anche se ad un livello più basso rispetto ai giovani.

Un ruolo importante nella patogenesi dell'osteoporosi di tipo 2 lo hanno anche i deficit nutrizionali, con il risultato di un minor apporto di vitamina D e calcio, e la diminuita efficienza dell'assorbimento intestinale di questo ione. L'osteoporosi senile interessa non solo le trabecole spongiose, ma anche le corticali delle ossa lunghe. Il tasso di perdita ossea è stimato intorno allo 0,5% per anno durante la sesta e la settima decade, ma aumenta in maniera considerevole con l'aumentare dell'età. Sono tipiche in questi casi le fratture del collo femorale e del bacino e gli schiacciamenti somatici vertebrali; questi ultimi presentano però la caratteristica di concentrarsi nel segmento mediotoracico della colonna, con progressiva cifotizzazione del paziente.

OSTEOPOROSI SECONDARIA

Il termine osteoporosi secondarie è utilizzato per indicare un numeroso gruppo di condizioni patologiche nelle quali una causa specifica è in grado di determinare una riduzione della massa ossea. In tali affezioni quindi, a differenza di quanto avviene nell'osteoporosi primitiva, l'eziopatogenesi della malattia ossea non può essere esclusivamente identificata nella cessazione dell'attività gonadica e/o nella fisiologica perdita di tessuto scheletrico associato alla senescenza. Numerose malattie, farmaci, fattori correlati allo stile di vita possono accelerare la perdita di tessuto scheletrico ed aumentare il rischio di frattura. In ogni caso, gli stessi agenti patogenetici possono agire come cofattore, aggravando una forma primitiva di osteoporosi e determinando una scarsa risposta alla terapia [37].

Le cause secondarie di perdita di massa ossea spesso non vengono considerate nei pazienti ai quali è stata diagnosticata l'osteoporosi; in molti studi viene riportato come dal 20 al 30% delle donne in post menopausa e in più del 50% degli uomini con osteoporosi si possa ritrovare una causa secondaria [38].

Secondo un recente studio, nelle pazienti affette da osteoporosi secondaria il rischio di fratture vertebrali clinicamente severe sarebbe aumentato di 2-3 volte, mentre quello di fratture lievi o di media entità sarebbe immutato [39].

L'osteoporosi può essere secondaria ad un grande numero di condizioni e può manifestarsi in forma localizzata od in forma sistemica.

Le forme localizzate sono nella maggior parte dei casi transitorie ed interessano un unico distretto corporeo; esempi sono la mano nella distrofia simpatico riflessa (Sudek), l'anca in relazione ad alterazioni ormonali in corso di gravidanza o in aree periarticolari come nelle artropatie infiammatorie.

Tra le forme sistemiche, il quadro osteoporotico può essere così severo da rappresentare la causa maggiore di morbilità, come si riscontra nell'osteoporosi secondaria ad eccesso di mineral-corticoidi; in altri casi l'osteoporosi può essere grave, ma a causa della breve aspettativa di vita rappresentare solo un problema marginale nella gestione del paziente come ad esempio nell'osteoporosi da mieloma

multiplo; in altri casi ancora l'osteoporosi è parte integrante della malattia così che trattare la malattia significa trattare l'osteoporosi [40].

Principali cause di osteoporosi secondaria:

- terapie farmacologiche croniche: uso di corticosteroidi, ma anche eparina, anticonvulsivanti, ciclosporina, methotrexate;
- disordini endocrini: amenorrea primaria non trattata, ipogonadismi, sindrome di Cushing, diabete di tipo 1, iperparatiroidismo e ipertiroidismo;
- malattie gastro-intestinali o del sistema biliare croniche: la malattia celiaca ed i malassorbimenti in generale, le epatopatie croniche e colestatiche;
- malattie associate ad immobilizzazione: il Parkinson e la poliomielite;
- malattie associate ad ipogonadismo: la sindrome di Klinefelter e la sindrome di Turner;
- malattie renali;
- neoplasie: soprattutto le emopatie con elevato coinvolgimento osseo (mielosi, linfomi e leucemie);
- difetti di sintesi del tessuto connettivo: l'osteogenesi imperfetta e la sindrome di Marfan;
- malattie infiammatorie: l'artrite reumatoide e le malattie infiammatorie croniche intestinali.

In questa tesi abbiamo voluto valutare più approfonditamente l'osteoporosi secondaria ad iperparatiroidismo. Per quanto riguarda la perdita di massa ossea,

nell'iperparatiroidismo esistono opinioni contrastanti, sebbene molti esperti autorevoli affermino che, la massa delle ossa ricche di corticale sia significativamente ridotta, mentre quella delle ossa ricche di tessuto trabecolare è relativamente risparmiata [41,42,43].

IPERPARATIROIDISMO

Esistono schematicamente due forme di iperparatiroidismo, una forma primaria ed una forma secondaria .

Iperparatiroidismo primario:

L'iperparatiroidismo primario (IPP) è una malattia endocrina che approssimativamente colpisce una persona su mille ed il 3% delle donne in postmenopausa

Si manifesta con un picco di incidenza tra i 40 ed i 65 anni con un rapporto uomini/donne di circa 3/1 [44,45].

L'iperparatiroidismo è caratterizzato da una eccessiva secrezione di paratormone rispetto a quello che l'omeostasi del calcio richiede, l'80% legato alla presenza di un adenoma, 15 -20% ad iperplasia e nell' 1-2% dei casi ad un carcinoma [42].

Negli ultimi anni sono state descritte anche forme familiari di IPP, il cui riconoscimento è essenziale per una corretta gestione clinica dei pazienti.

In queste forme l'iperparatiroidismo può rappresentare o la caratteristica tipica o, più frequentemente, una lesione associata nel contesto di un quadro sindromico complesso appartenente al quadro della "sindrome delle neoplasie endocrine multiple" o MEN.

La MEN 1 o sindrome di Wermer è caratterizzata da iperparatiroidismo e da tumori dell'ipofisi e del pancreas, che spesso si associano a ipersecrezione gastrica ed ulcera peptica (sindrome di Zollinger-Allison).

La MEN 2 si caratterizza dalla presenza di due differenti forme: la MEN 2 A nella quale oltre all'iperparatiroidismo sono presenti il feocromocitoma ed il carcinoma midollare della tiroide; la MEN 2 B che ha alcune caratteristiche in più come la presenza di neurinomi multipli, anche se spesso è assente l'iperparatiroidismo.

Tutte queste sindromi sono trasmesse con carattere autosomico dominante [45].

Segni e sintomi:

Le principali manifestazioni cliniche sono, come nella classica descrizione di Albright, raggruppate nel quadro “bones, stones, groans”, cioè danno osseo, calcoli renali e disturbi psichici; questo quadro è tipico delle forme iperparatiroidismo sintomatiche che fortunatamente rappresentano una minoranza dei casi.

L'apparente aumento dell'incidenza della malattia a partire dal 1970 è dipendente dall'introduzione negli screening clinici del dosaggio della calcemia, cosa che ha determinato l'evidenziazione delle forme asintomatiche di iperparatiroidismo [46].

La forma clinica attualmente prevalente di IPP è quella cosiddetta asintomatica e/o mild, scoperta di solito in modo accidentale, che può raggiungere anche l'80% dei casi.

Tra le forme sintomatiche la litiasi renale conserva ancora oggi una frequenza pari a circa ¼ dei casi, mentre è ormai veramente eccezionale il riscontro del quadro radiografico classico dell'osteite fibroso-cistica o malattia di Von Recklinghausen ossea.

Il danno scheletrico può essere documentato dalla riduzione della densità minerale ossea, soprattutto della componente corticale. Complicanze più rare sono l'ipertensione arteriosa, la nefrocalinosi, la pancreatite e l'ulcera peptica. All'ipercalcemia di per sé sono legate la poliuria, la polidipsia, l'astenia, l'anoressia, la nausea, il vomito, la stipsi e alcuni sintomi neuropsichiatrici e neuromuscolari.

Recentemente attraverso studi longitudinali è stato possibile dimostrare che, anche nei pazienti affetti da iperparatiroidismo asintomatico, vi è un aumentato rischio relativo di fratture vertebrali e femorali nonostante l'assenza di segni conclamati di malattia

L'eccessiva produzione di paratormone infatti determina un aumento del rimodellamento osseo con perdita di BMD e questo soprattutto nelle donne in post menopausa.

La diagnosi sospetta di IPP deve essere confermata dal rilievo dell'ipercalcemia e dell'aumento del PTH plasmatico.

Raramente (<10% dei casi) il PTH può risultare ai limiti alti della norma; anche la calcemia può talora collocarsi nella fascia normale-alta.

La diagnosi differenziale si pone con tutte le cause d'ipercalcemia; la più importante, in termini di frequenza, è quella associata alle neoplasie, nella quale però il PTH risulta ridotto o soppresso.

L'IPP va distinto anche dalla ipercalcemia ipocalciurica familiare benigna, una rara condizione trasmessa come carattere autosomico dominante, causata da una mutazione del calcium-sensing receptor (gene che regola la risposta delle cellule paratiroidee al calcio) e associata a ipercalcemia, ipocalciuria e un valore di PTH plasmatico modicamente elevato o ai limiti alti della norma [47,48].

Osteite fibroso cistica.

Fino a qualche decennio fa la frequenza di tale patologia ossea era stimata intorno al 15% o anche più, mentre attualmente tale frequenza sembra essersi decisamente ridotta, ritrovandosi in meno del 2% dei pazienti affetti da iperparatiroidismo [49].

I primi classici segni radiologici da osteite fibroso cistica si osservano nelle mani e nel cranio. Caratteristicamente a livello delle falangi, si verifica un intenso riassorbimento subperiostale, mentre a livello del cranio si producono piccole lesioni punteggiate, che producono l'aspetto definito "a sale e pepe".

Altri aspetti radiologici peculiari sono, soprattutto a livello delle ossa lunghe, la presenza di aree rotondeggianti od ovoidali, dall'aspetto di formazioni cistiche.

Le ossa presentano un notevole assottigliamento della corticale ed un aumento di ampiezza della midollare e, all'esame istologico, nelle cavità delle cisti ossee può esservi sangue o tessuto fibroso brunastro, sono i cosiddetti tumori bruni [50].

Alla base di questa osteopatia vi è l'iperattività del paratormone che stimolando gli osteoclasti aumenta il riassorbimento osseo.

Iperparatiroidismo secondario:

Si definisce iperparatiroidismo secondario (IPS) un quadro metabolico caratterizzato dall'aumento del PTH sollecitato da esigenze omeostatiche e quindi, a rigore, associato a valori ridotti o ai limiti inferiori della norma della calcemia [51].

L'IPS è presente nella sindrome da malassorbimento e in tutte le condizioni di deficit di calcio e/o vit.D, nell'iperparatiroidismo renale idiopatico e nella forma incompleta di acidosi tubulare distale ma, tipicamente, rappresenta la più comune patologia ossea nei pazienti uremici.

L'iperincretione del PTH è sostenuta da una iperplasia ghiandolare diffusa e si realizza in conseguenza della resistenza periferica ai normali livelli di paratormone, con conseguente ipocalcemia; quest'ultima funge da stimolo per l'ingrandimento delle paratiroidi [45,52].

Le conseguenze dell'IRC sull'apparato scheletrico (osteodistrofia renale, OR) possono essere diverse in un continuum tra due estremi; da quelle correlate ad un elevato turnover dell'osso e associate a valori di PTH plasmatico molto elevati a quelle caratterizzate da un basso turnover e da un PTH normale o di poco aumentato.

Il quadro tipico di IPS in corso di IRC è quello dell'OR ad alto turnover. La patogenesi è da ricondurre essenzialmente all'iperfosforemia da diminuita escrezione renale di fosforo ed alla riduzione della sintesi dell'1-25 (OH)₂ vit. D a causa della ridotta 1 α -idrossilazione.

L'ipocalcemia che ne consegue stimola le paratiroidi che aumentano la secrezione di PTH. E' dimostrata anche una influenza diretta della iperfosforemia sulla sintesi del PTH e sulla proliferazione delle cellule paratiroidi.

L'iperfosforemia, l'ipocalcemia e la ridotta sintesi di 1,25(OH)₂D₃ agiscono in maniera sinergica nel determinare l'IPS [53].

Il danno osseo nell'IPS da IRC è molto più grave di quello riscontrabile nell'IPP per la maggiore incretione di PTH, potendosi tradurre nel quadro completo dell'osteite fibrosa cistica, caratterizzata da un ispessimento della componente spugnosa maggiormente localizzato ai segmenti assiali con conseguente sclerosi ossea.

Talora questo processo porta all'ispessimento osseo nelle porzioni sub-condrali, con aspetto di bande radio dense ai bordi superiore e inferiore e porzione centrale di intensità normale o ridotta.

Nelle fasi conclamate dell'OR possono comparire dolori ossei, debolezza muscolare, deformità e fratture scheletriche, calcificazioni vascolari, periarticolari e dei tessuti molli, prurito.

Nel bambino, affetto da osteodistrofia renale, si verifica insieme a tutti gli altri segni e sintomi anche ritardo della crescita.

Nell'IPS associato a IRC si osserva iperfosforemia mentre la calcemia è ridotta o normale; più raramente, specie in dialisi, anche elevata.

Il PTH plasmatico è molto elevato nell'IPS e ridotto o solo modicamente aumentato nell'OR a basso turnover. Gli indici del turn over scheletrico sono anch'essi elevati nell'IPS e correlano in genere con il PTH.

Nell'IPS associato a sindrome da malassorbimento e/o deficit di vitamina D la fosforemia è invece di solito ridotta e la calcemia bassa o normale.

MISURAZIONE DELLA MASSA OSSEA

La diagnostica strumentale permette la valutazione qualitativa e quantitativa del tessuto osseo. Dal punto di vista qualitativo è possibile identificare le fratture da fragilità, sia appendicolari che vertebrali e seguire nel tempo la loro storia naturale. Dal punto di vista quantitativo è possibile misurare, con buona accuratezza e precisione, la densità ossea, identificando in questo modo i soggetti a maggior rischio di frattura.

In particolare, la misurazione della densità ossea, rende possibili tre applicazioni cliniche principali:

- 1)effettuare la diagnosi;
- 2)valutare la prognosi;
- 3)monitorare la storia naturale della malattia, con o senza intervento terapeutico.

L'approccio strumentale si compone di due aspetti: una valutazione qualitativa ed una valutazione quantitativa.

Valutazione strumentale quantitativa:

La diagnostica della osteoporosi è stata rivoluzionata dalla introduzione nella pratica clinica della densitometria ossea, tecnica che consente di misurare con accuratezza e precisione la densità minerale ossea a livello dei diversi siti scheletrici e che ha permesso nel corso degli ultimi anni di valutare la massa ossea nelle diverse età, rendendo possibile la comprensione della relazione tra densità ossea e rischio di frattura.

E' stato anche possibile adottare dei criteri diagnostici per l'osteoporosi che permettono di identificare la malattia prima che essa diventi clinicamente manifesta con la comparsa delle fratture da fragilità.

La valutazione della massa ossea prevede l'utilizzo di molte tecniche tra le quali ricordo la single beam dual x ray absorptometry (DEXA), la fan beam dual x ray absorptometry (DEXA FAN BEAM) la Tomografia Computerizzata Quantitativa (QTC) e l'Ultrasonografia Quantitativa (QUS).

La DEXA (dual energy X-ray adsorpiometry) rappresenta il gold standard per la misurazione della BMD (bone mineral density), essa permette di ottenere precise misurazioni delle componenti trabecolare e corticale del tessuto osseo a tal punto che la predittività della BMD (bone mineral density) per il rischio di frattura è considerevolmente superiore a quello dell'ipercolesterolemia e dell'ipertensione per quanto riguarda i rischi di infarto miocardio ed ictus cerebrale [33,54].

Questa tecnica si basa sulla valutazione di due parametri: lo Z score e il T score.

Lo Z score, è espresso in unità rispetto alla popolazione, e rappresenta il rischio di frattura di un soggetto rispetto al rischio che presenta un gruppo di coetanei.

Il T score rappresenta la deviazione standard per razza e sesso dal picco della massa ossea raggiunto in età giovanile; esso si calcola facendo il rapporto tra la BMD misurata, da cui si sottrae il valore medio di BMD dell'età giovanile diviso la deviazione standard sempre di quest'ultima.

Il valore così ottenuto indica la differenza tra la BMD del paziente sottoposto all'esame e il valore di picco ideale della massa ossea.

In base ai valori di T score l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel 1994, ha identificato i seguenti criteri diagnostici [55].

- **Normalità:** BMD entro 1 deviazione standard (DS) al disotto del valore medio di picco di massa ossea del giovane adulto.
- **Osteopenia:** BMD compreso tra -1 e -2.5 DS
- **Osteoporosi:** valore di BMD al di sotto di 2.5 deviazioni standard
- **Osteoporosi severa:** BMD al di sotto di 2.5 DS in presenza di una o più fratture da fragilità

Tabella riassuntiva:

Normali	BMD o BMC <1SD sotto il range di riferimento dei giovani adulti
Osteopenia	BMD o BMC 1-2.5 SD sotto la media delle donne giovani sane
Osteoporosi	BMD o BMC > 2.5 SD sotto la media delle donne giovani sane
Osteoporosi severa	BMD o BMC > 2.5 SD sotto la media delle donne giovani sane e presenza di fratture da fragilità

Valutazione strumentale qualitativa:

La valutazione strumentale qualitativa dello scheletro è in grado di mettere in evidenza la presenza di una diminuzione della densità minerale ossea (osteopenia), anche se non la quantifica con precisione.

Essa viene utilizzata per diagnosticare la presenza di fratture vertebrali e/o appendicolari.

Le metodiche di diagnostica strumentale qualitativa comprendono la radiologia convenzionale e la morfometria ossea quest'ultima tecnica permette di ottenere degli score valutativi e quindi informazioni anche di carattere quantitativo.

Studio radiografico diretto

Lo studio radiografico diretto riveste tuttora una notevole importanza nella valutazione della patologia osteoporotica anche se non consente di valutare accuratamente le alterazioni precoci della malattia [16].

Nella fase conclamata dell' osteoporosi, l'esame radiografico dello scheletro, oltre alla presenza di fratture , mostra una diffusa radiotrasparenza delle strutture ossee, particolarmente evidente a livello vertebrale

La spongiosa delle vertebre diviene più sfumata e contrasta con le limitanti somatiche sottili ma ben disegnate; nelle ossa lunghe si assiste ad un progressivo assottigliamento della corticale che viene ad assumere nelle forme più gravi un aspetto a "velo di cipolla" [56].

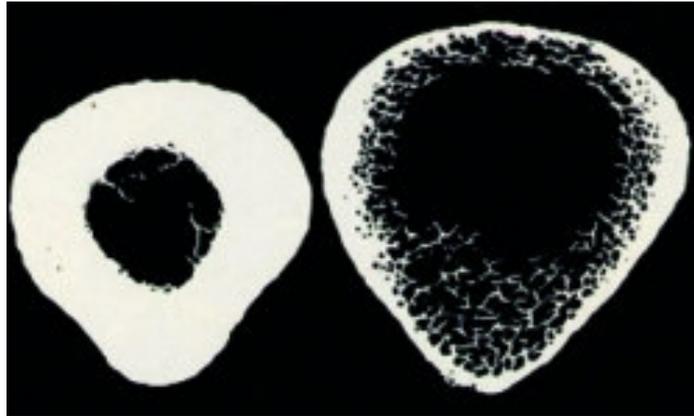
L'esame radiologico è in grado di evidenziare un condizione di demineralizzazione soltanto quando la massa ossea dello scheletro si riduce di almeno il 30%, in ogni caso, l'osteoporosi diviene clinicamente rilevante quando il paziente, spontaneamente o dopo trauma modesto, presenta una frattura.

Il riassorbimento di osso a livello corticale si può schematicamente verificare in tre sedi: endostale, endocorticale e sub periostale

Endostale: la superficie interna della la corticale assume un aspetto dentellato associato ad una riduzione di spessore ed ad un apparente ampliamento della parte midollare

Intracorticale: si verifica un aumento patologico delle cosiddette strie intracorticali; sede elettiva sono le diafisi dei metacarpi e talora le falangi prossimali. Queste strie sarebbero l'equivalente morfologico di un ampliamento patologico dei canali di Havers e si ritrovano spesso nei pazienti affetti da iperparatiroidismo primario.

Sub periostale: inizialmente rilevabile a carico del versante radiale delle falangi intermedie di secondo, terzo e quarto dito; questo aspetto è patognomnico dell'iperparatiroidismo [57].



Il riassorbimento del tessuto osseo spongioso è evidenziabile radiograficamente soprattutto a livello della porzione distale delle ossa metacarpali, dove risalta la maggior trasparenza delle metafisi associata alla comparsa di grosse trabecole residue a disposizione anche trasversale.

Nei casi più gravi di osteoporosi può addirittura determinarsi una sorta di spongiosizzazione della corticale.

VALUTAZIONE MORFOMETRICA DELLO SCHELETRO

Una delle prime tecniche volte a determinare lo stato dello scheletro, la misurazione dello spessore della corticale ossea, rappresenta una misura delle proprietà geometriche e della qualità dell'osso; lo spessore della corticale è anche correlato all'età e alla densità ossea [58,59].

Numerosi studi trasversali hanno dimostrato un'associazione tra spessore della corticale e fratture; lo spessore della corticale va infatti considerato come una proprietà strutturale dell'architettura dell'osso che riflette la densità dell'osso stesso senza rappresentare un fattore previsionale per un determinato tipo di frattura.

Come dimostrato da molti studi la valutazione morfometrica dello scheletro rappresenta uno strumento sufficientemente affidabile, riproducibile ed economico, con importanti applicazioni sia in funzione di patologie degenerative sia in ambito chirurgico. I siti nei quali vengono più frequentemente effettuate valutazioni morfometriche sono: l'acetabolo, il femore, il metacarpo e la colonna.

Morfometria femorale: Noble nel suo lavoro fondamentale ha descritto l'anatomia del femore misurando numerosissimi parametri come il femoral head offset, l'inclinazione del collo femorale, l'indice di svasatura femorale e l'angolo di antiversione, riuscendo ad individuare varie tipologie di femori con i relativi fattori di rischio associati.

E' stato dimostrato come il calcolo dell'indice corticale a livello femorale, ottenuto da radiogrammi preoperatori dell'anca sia significativamente più basso nelle donne e soprattutto in quelle con basso BMI a dimostrazione del fatto che queste due condizioni rappresentino fattori di rischio per l'osteoporosi [60].

La morfometria del femore è strettamente collegata alla biomeccanica dell'anca in quanto morfometria e morfologia del femore influenzano la distribuzione delle forze e delle sollecitazioni sull'intera articolazione, valutazione che va estesa anche ad un femore che ospiti uno stelo protesico; di qui la grande importanza che riveste la

morfometria femorale in ambito chirurgico nel consentire un corretto planning pre-operatorio

Morfometria acetabolare: lo studio della morfometria acetabolare ha conosciuto nuovi e grandi sviluppi nell'ultimo decennio grazie all'introduzione di nuovi parametri per la tipizzazione dell'acetabolo che hanno non trascurabili risvolti pratici, sia a fini terapeutici che preventivi della patologia articolare.

Tra questi ricordo: l'angolo di inclinazione cotiloideo, l'angolo di antiversione cotiloideo, l'indice acetabolare, il centro di rotazione cotiloideo e l'indice semilunare [61].

Morfometria vertebrale: segni radiografici caratteristici, evidenziati con una lastra correttamente eseguita, sono la riduzione della trabecolatura orizzontale, il rinforzo di quella verticale, la maggior evidenza delle limitanti vertebrali (così detto segno della scatola vuota) e la presenza di una o più deformità del corpo vertebrale. Le deformità del corpo vertebrale comprendono la deformità "a cuneo", tipica della colonna dorsale, la deformità biconcava (vertebra "a coda di pesce") più frequente a livello della colonna lombare, e lo schiacciamento del corpo vertebrale (vertebra a focaccia).

Una valutazione quantitativa della gravità dell'osteoporosi può essere condotta dal rilievo del numero di vertebre deformate: la frequenza maggiore di cedimenti da schiacciamento si riscontra a livello della dodicesima vertebra dorsale e delle zone adiacenti [62].

Per valutare meglio le alterazioni della colonna vertebrale evidenziabili grazie alla radiologia convenzionale sono stati proposti ed utilizzati vari indici. L'indice di Saville classifica le alterazioni conseguenti alla riduzione della densità ossea in 5 classi:

0 - densità ossea normale;

1 - minima perdita di densità con piatti vertebrali più evidenti;

2 - striatura verticale evidente con piatti vertebrali più sottili;

3 - perdita di densità maggiore del grado 2 con piatti vertebrali meno visibili;

4 - corpi vertebrali "fantasma" e densità simile ai tessuti molli con trabecolatura non più visibile.

Le piccole deformazioni di un corpo vertebrale, spesso asintomatiche, sono difficili da rilevare e, per ovviare alla varietà dei controlli nel corso della malattia, sono state sviluppate tecniche sia semiquantitative che quantitative al fine di individuare con precisione le deformazioni dei corpi vertebrali e monitorarle nel tempo.

La tecnica di Genant, ad esempio, prende in considerazione le riduzioni in altezza dei singoli corpi vertebrali classificandoli in lievi quando la deformazione è compresa tra il 20 ed il 25%, modeste tra il 25 ed il 40% e gravi o marcate quando la riduzione è superiore al 40%.

A seconda del grado, alle deformazioni vengono assegnati valori tra 1 e 3 e la somma totale viene divisa per il numero di corpi esaminati, così da ottenere uno specifico score [63].

Proprio con questo obiettivo, nel corso degli ultimi anni è entrato in uso lo studio quantitativo sulle radiografie laterali del rachide dorsale e lombare, denominato morfometria vertebrale, in cui vengono misurate l'altezza del margine anteriore, della regione centrale e del margine posteriore. In questo modo, per ogni corpo vertebrale si calcola l'altezza relativa nella parte anteriore, centrale e posteriore, indipendentemente dalle dimensioni del corpo, e la si paragona all'altezza relativa di un corpo vertebrale normale di riferimento. Se l'altezza relativa di un corpo vertebrale si allontana più di 2 DS dal valore medio di quello di riferimento, viene calcolato un indice di deformazione vertebrale (VDI). La somma dell'indice di deformazione vertebrale di tutti i corpi vertebrali è indicata come "Spine Deformity Index" (SDI).

Molti studi hanno convalidato questa tecnica, che è stata così riconosciuta efficace per la valutazione radiografica negli studi terapeutici controllati. Anche nell'ambito della DEXA (densitometria a raggi X) a livello spinale è stata messa a punto una tecnica morfometrica che consente, con l'aiuto degli attuali sistemi computerizzati, di ottenere uno specifico indice morfometrico ("Morphometric-X-ray-Absorptometry, MXA") [64].

Morfometria del metacarpo: la misurazione dell'indice metacarpale (MCI) attraverso radiografie della mano a livello del secondo metacarpo, è una tecnica utilizzata da molto tempo e, grazie al facile accesso, al basso costo e alla bassa dose di irradiazione tuttora utilizzata.

Le moderne tecnologie digitali hanno poi permesso di superare il problema della bassa riproducibilità che caratterizza questa tecnica grazie allo sviluppo di un sistema di analisi computerizzato a questo dedicato (Sectra Pronosco scanner).

I primi autori ad introdurre lo studio del metacarpo per la valutazione dell'osteoporosi furono nel 1960 Barnett E e Nordin B, il loro studio fu ripreso negli anni successivi e, nel 1993 Dorr, introdusse la seguente formula per la valutazione dell'indice corticale (IC):

$I.C. = (Z-X)/Z$; dove Z rappresenta il diametro corticale esterno ed X il diametro endomidollare (questo indice normalizzato permetteva di valutare con semplice radiogramma in A.P. la qualità dell'osso preso in considerazione).

In questo studio abbiamo voluto utilizzare dei parametri morfometrici valutati a livello dell'omero e del secondo metacarpo come strumento di raffronto tra un gruppo di pazienti affetti da osteoporosi secondaria ad iperparatiroidismo e un gruppo di controllo omogeneo per età e sesso.

Su un'idea del prof. Marocci, e con la collaborazione del Dipartimento di Malattie Endocrine e Metaboliche dell'università di Pisa, diretto dal prof. Enio Martino, sono stati selezionati alcuni pazienti affetti da osteoporosi secondaria ad iperparatiroidismo, e valutati rispetto al loro stato osseo misurando su radiogrammi digitalizzati i loro IC.

Per questo studio, come vedremo meglio in seguito, è stato inoltre selezionato un gruppo di controllo utilizzando radiogrammi digitalizzati eseguiti con altro scopo e non per I.C.

A causa delle difficoltà legate alla qualità delle radiografie, non si è potuto utilizzare l'indice corticale con la formula di Dorr ma, abbiamo utilizzato una formula non normalizzata:

$I.C. = Z/X$ (diametro corticale esterno diviso per diametro midollare) togliendo il fattore correttivo della differenza tra Z ed X al numeratore ma, per standardizzare le

misurazioni, queste sono state effettuate ad una distanza dall'epifisi prossimale di omero e distale di secondo metacarpo pari al diametro massimo della stessa.

SCOPI DELLO STUDIO

In questo studio abbiamo voluto cercare di individuare uno strumento di facile ed economico impiego per la valutazione della massa ossea ed utilizzarlo per raffrontare un gruppo di pazienti affetti da osteoporosi secondaria ad iperparatiroidismo con un gruppo omogeneo per età e sesso. Identificato come idoneo a questo scopo l'utilizzo dell'IC, abbiamo approfondito le nostre ricerche in letteratura trovando come nei diversi studi siano state impiegate metodiche differenti per la misurazione di questo parametro, sia per quanto riguarda le tecniche utilizzate per la realizzazione delle misurazioni, sia per quanto riguarda il livello alle quali queste misurazioni venivano effettuate.

In alcuni studi, come quello effettuato da Loffredo A. et al, sull'anatomia e protesizzazione dell'anca, le misurazioni venivano effettuate appoggiando le radiografie su di un piano rivestito di carta millimetrata per poterne poi scalare le misure reali, dopo la digitalizzazione, senza specificare a che livello venissero effettuate; in altri le misurazioni venivano effettuate a livello della metà della diafisi dell'osso interessato utilizzando un calibro digitale, (Mikko H, et al Low metacarpal index predicts hip fracture, Zvi c Cortical index and size of hand bones segregation analysis and linkage with the 11q12-13 segment); in altri studi ancora le misurazioni venivano effettuate ad una distanza fissa dall'epifisi dell'osso interessato, non tenendo conto delle variabili legate alla diversa costituzione corporea del soggetto esaminato (brachitipo, normotipo, longitipo).

Abbiamo cercato di trovare un metodo il più possibile affidabile e riproducibile di facile rapida realizzazione, che ci permettesse di effettuare delle misurazioni in modo standardizzato, tenendo conto delle variabili antropometriche.

Come spiegherò nel capitolo materiale e metodo, abbiamo individuato nella misurazione del diametro massimo dell'epifisi dell'osso analizzato, riportata lungo la diafisi, un parametro che ci permettesse di effettuare le misurazioni ad un livello standard, congruo con le caratteristiche morfologiche del segmento analizzato..

Dopo questa doverosa premessa questo studio si propone di rispondere a tre domande:

1) Se sia possibile eseguire la valutazione dell'indice corticale in zone diverse del corpo umano utilizzando risorse economiche limitate e sviluppare quindi un protocollo utilizzabile in qualsiasi luogo ove siano disponibili una macchina fotografica, un diafanoscopio ed un computer.

2) Eseguire le valutazioni dell'indice corticale pesando il morfotipo del soggetto riducendo la possibilità di errore dovute alle caratteristiche del soggetto ed ai fattori della tecnica utilizzata (ingrandimento radiografico etc.).

3) Dati un gruppo di studio affetto da iperparatiroidismo ed un gruppo di controllo verificare che l'indice corticale non normalizzato sia maggiore nel gruppo affetto da osteoporosi secondaria.

MATERIALE E METODO

Sono state effettuate delle radiografie standard eseguite sul piano frontale (antero posteriore pura) di mano e spalla di pazienti affetti da iperparatiroidismo con lo scopo di valutarne lo stato osseo tramite l'utilizzo di parametri morfometrici.

Il parametro morfometrico che abbiamo deciso di utilizzare è stato l'indice corticale non normalizzato calcolato a livello del secondo metacarpo e a livello dell'omero. Successivamente sono state selezionate delle radiografie di spalla e mano da pazienti che non presentassero malattie capaci di influenzare la costituzione minerale dell'osso (controlli), eseguite non per studio ma, in quanto sospettate di essere affette da lesioni traumatiche.

Il gruppo dei casi era costituito da 41 donne per le radiografie di spalla e di 44 per quelle di II metacarpo; le radiografie di questi pazienti ci sono state fornite dal prof. Marcocci, con la collaborazione del Dipartimento di Malattie Endocrine e Metaboliche dell'università di Pisa, diretto dal prof. Enio Martino, mentre le radiografie del gruppo di controllo, costituito da 57 donne per il II metacarpo e di 48 per la spalla, omogenee per età ai casi, sono state ottenute dagli accessi al pronto soccorso ortopedico dell'ospedale St. Chiara.

La digitalizzazione delle pellicole radiografiche è stata effettuata ponendo le stesse su un diafanoscopio in una stanza con la minor luce possibile e fotografate tramite macchina fotografica digitale HP photosmart modello R 717 opportunamente impostata per ottenere la migliore qualità possibile rispetto alla luce fluorescente del diafanoscopio, successivamente le foto sono state scaricate su computer portatile (Asus A4B00D) dove sono state sottoposte a rielaborazione.

Le radiografie infatti, pur essendo state effettuate tutte dalla stessa distanza focale dell'apparecchio radiogeno, 120 cm, erano state stampate su pellicola con fattori di ingrandimento e riduzione variabili.

Le immagini delle radiografie eseguite con algoritmo standard di compressione .jpg, sono state inserite su un programma di "presentazione" tipo OpenOffice (Open Office Impress, software freesorce, elaborato per sistemi con sistemi operativi Linux e Windows, Microsoft). Dopo averne alterato il contrasto e la luminosità secondo la necessità del singolo fotogramma, (*immagine n.1, n.4*) è stata eseguita la

valutazione della larghezza massima dell'epifisi prossimale dell' omero e del II metacarpo (*immagine n.2, n.5*) , questa distanza veniva utilizzata in maniera ortogonale e, senza variazione, riportata rispetto al canale endodiafisario definendo così la profondità esatta ove eseguire la valutazione della larghezza della diafisi e della corticale (*immagine n.3, n.6*).



Immagine n. 1: radiografia di secondo metacarpo rielaborata ed inserita su Open Office Impress.



Immagine n. 2: valutazione della larghezza massima dell'epifisi distale del secondo metacarpo.



Immagine n. 3: inserimento di una linea di lunghezza pari alla larghezza massima dell'epifisi ortogonalmente alla linea utilizzata per individuare la larghezza massima dell'epifisi stessa.

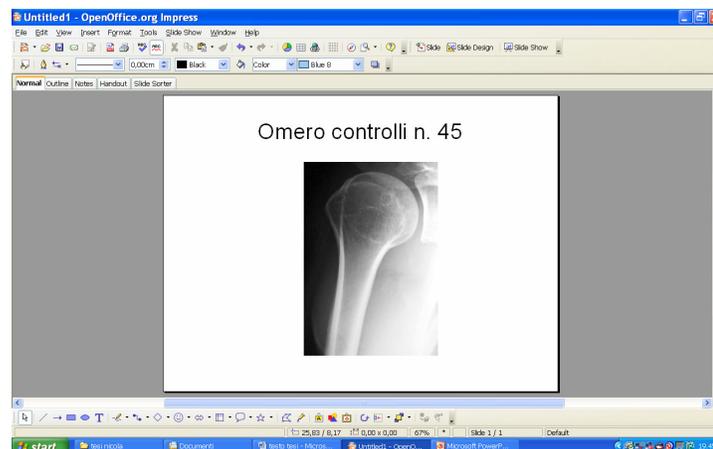


Immagine n.4: radiografia di omero rielaborata ed inserita su Open Office Impress.

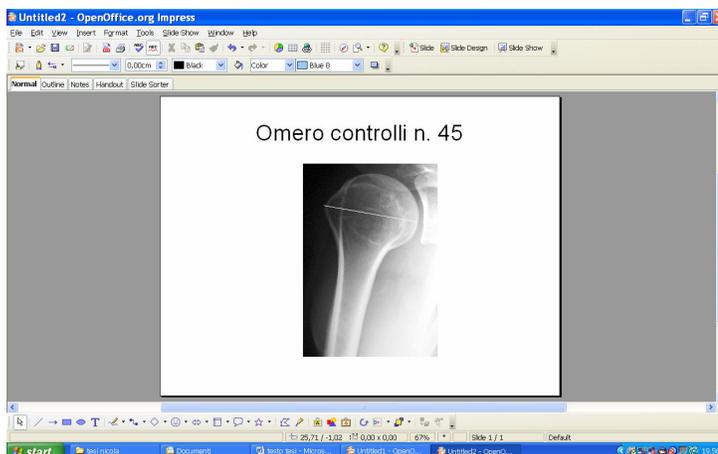


Immagine n.5: valutazione della larghezza massima dell'epifisi prossimale di omero.

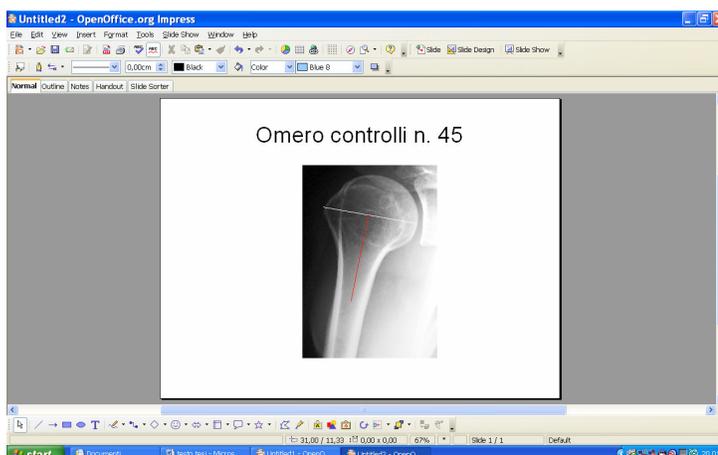


Immagine n.6: inserimento di una linea di lunghezza pari alla larghezza massima dell'epifisi ortogonalmente alla linea utilizzata per individuare la larghezza massima dell'epifisi stessa.

Rielaborate in questa guisa le immagini sono state salvate ciascuna in formato bitmap (bmp). Ci siamo avvalsi quindi di un ulteriore software liberamente disponibile sul web denominato ScionImage nella versione per windows ed ImageJ

per la versione MacIntosh per effettuare le misurazioni nel punto individuato con la metodica precedentemente spiegata. Il software ci ha permesso di eseguire misurazioni lineari ed angolari delle immagini (*immagine n.7, n.8, n.9, n.10*)



Immagine n.7: misurazione nel punto individuato dalla linea bianca del diametro massimo della diafisi di secondo metacarpo



Immagine n.8: misurazione nel punto individuato dalla linea bianca del diametro endomidollare della diafisi di secondo metacarpo

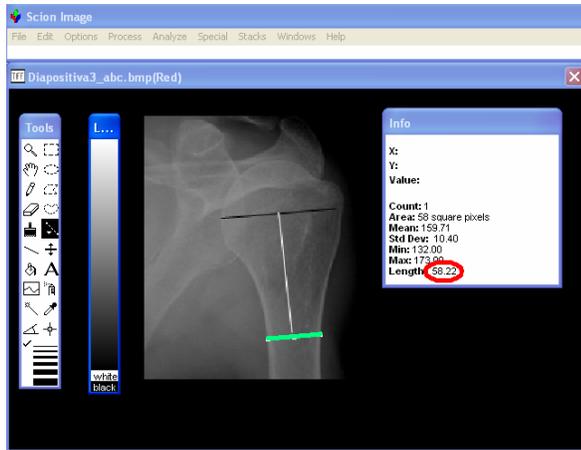


Immagine n.9: misurazione nel punto individuato dalla linea bianca del diametro corticale esterno della diafisi di omero.

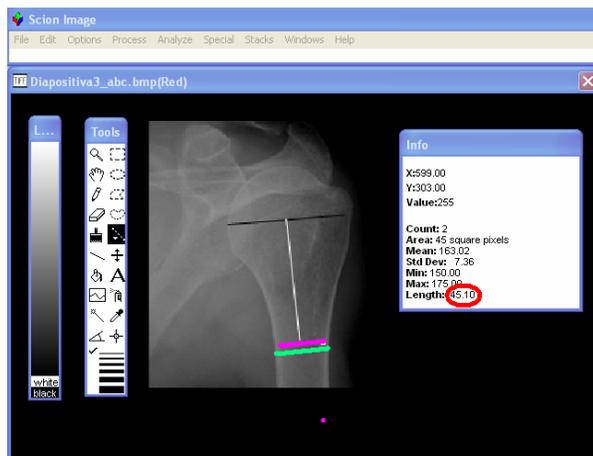


Immagine n.10: misurazione nel punto individuato dalla linea bianca del diametro endomidollare della diafisi di omero.

Ottenute in questo modo le misurazioni, queste sono state trasferite su una pagina di calcolo di Microsoft® Excel, ed utilizzato in automatico il foglio di calcolo per ottenere il rapporto fra la larghezza del canale endomidollare e la larghezza totale della diafisi omerale e metacarpale.

Utilizzando questo protocollo non siamo stati in grado di controllare l'ingrandimento variabile legato alla distanza focale dell'apparecchio fotografico (HP) utilizzato, ragione per cui, abbiamo dovuto ricorrere nell'elaborazione delle immagini, non all'indice corticale con la formula di Dorr ($I.C. = (Z-X)/Z$; dove Z rappresenta il diametro corticale esterno ed X il diametro endomidollare) poichè il valore del numeratore sarebbe rimasto invariato mentre il denominatore sarebbe aumentato di valore fornendoci dei dati errati, ma abbiamo utilizzato la formula $I.C. = Z/X$ (diametro corticale esterno fratto diametro midollare) togliendo il fattore correttivo della differenza tra Z ed X al numeratore.

I risultati così ottenuti sono stati riportati in appositi grafici e valutati dal punto di vista statistico.

RISULTATI

L'analisi statistica dei dati ottenuti, è stata effettuata utilizzando una pagina di calcolo di Microsoft Excel, ed utilizzato in automatico il foglio di calcolo sono state calcolate media (μ), varianza (s) e deviazione standard (DS) rispettivamente dei casi e dei controlli. (immagine n.11)

	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	R
1	Diam cortice est	Diam endonidolare	Flagporto		Metacarpo Patologica	Metacarpo Normale			Spalla Patologica	Spalla Normale					
2	57,5	28,33	0,64600096		0,644002	0,660009			0,05204267	0,09500802					
3	61,1	59,95	0,60070277		0,605079	0,600079			0,09029680	0,78900273					
4	79	44,27	0,59026067		0,590205	0,590267			0,07954624	0,78001749					
5	84,05	43,05	0,59190302		0,592994	0,592994			0,05000099	0,60300107					
6	58,94	23,85	0,48050432		0,507136	0,489050			0,70205446	0,68910263					
7	60,13	41,3	0,60040003		0,6000495	0,6000495			0,02207993	0,64400109					
8	49,24	27,46	0,55767606		0,644006	0,557077			0,66605449	0,70500945					
9	89	42,02	0,6205		0,609066	0,609066			0,76900953	0,74000124					
10	58,95	34	0,55303766		0,78944	0,530294			0,72000949	0,790419425					
11	69,34	42,67	0,60300343		0,644002	0,620003			0,620000	0,69500207					
12	71,81	43,8	0,54459245		0,78193	0,544598			0,80050748	0,80050005					
13	75,95	46,63	0,61740544		0,699007	0,694747			0,70900207	0,720004802					
14	65,51	26,53	0,57100008		0,772044	0,571004			0,80204489	0,74900602					
15	86,06	41,03	0,62050023		0,620008	0,620008			0,77600668	0,749002072					
16	72,29	29,89	0,44800298		0,600002	0,448004			0,64800096	0,78900027					
17	66,31	44,01	0,64070079		0,640003	0,640070			0,89570004	0,81020707					
18	70,33	50,27	0,60040006		0,700002	0,600474			0,78900003	0,80900200					
19	52,95	23,91	0,58400709		0,780002	0,584002			0,89500006	0,74700789					
20	97,51	57,71	0,60770001		0,609005	0,607706			0,78000043	0,60900043					
21	84,72	46,3	0,54440442		0,689006	0,544405			0,78040501	0,83000602					
22	70,21	28,79	0,59900006		0,400000	0,599004			0,60000748	0,60000006					
23	67,36	44,1	0,64400201		0,720006	0,644009			0,78900505	0,78400006					
24	80,26	42,1	0,60900003		0,609007	0,609005			0,60000754	0,78400009					
25	58,94	35,74	0,60000003		0,640002	0,600079			0,70000000	0,69900009					
26	89,02	51,6	0,60000005		0,699002	0,600002			0,80400002	0,78000009					
27	86,09	51,6	0,60000003		0,699002	0,600079			0,79200005	0,70000006					
28	103,62	60,7	0,60000006		0,699002	0,600079			0,79000000	0,79000009					
29	117,24	74,78	0,60000001		0,640000	0,600000			0,78000000	0,78000006					
30	114,83	63,89	0,60000007		0,640004	0,600000			0,79000000	0,79000004					
31	127,48	87,74	0,60000006		0,600000	0,600000			0,80000000	0,79000004					
32	95,11	67,32	0,54000007		0,590000	0,540000			0,80400000	0,80000009					
33	95,84	65,83	0,60000002		0,600000	0,600000			0,80000000	0,79000004					
34	89,6	50,29	0,56700003		0,700006	0,567007			0,78000004	0,77000007					
35	132,89	86,8	0,60000009		0,700006	0,600000			0,80000000	0,78000007					
36	88,28	56,89	0,64400004		0,780004	0,644007			0,82000007	0,78000009					
37	81,04	38,08	0,60000000		0,677001	0,600000			0,84000004	0,84000007					
38	70,86	26,25	0,52000004		0,620000	0,520000			0,80000000	0,78000009					
39	86,7	42,9	0,48000003		0,700000	0,480000			0,82000004	0,80000009					
40	14,02	46,62	0,50000006		0,670000	0,500000			0,80000007	0,78000009					
41	73,01	26,89	0,50000003		0,700000	0,500000			0,80000007	0,80400007					
42	88,49	45,49	0,50000006		0,500000	0,500000			0,80000007	0,78000009					
43	88,68	50,39	0,57400002		0,700007	0,574000			0,80000007	0,80400007					
44	88,77	45,47	0,64700000		0,700007	0,647000			0,78000000	0,80000007					
45	71,95	36,67	0,50000004		0,500000	0,500000			0,78000000	0,80000007					
46					Media	0,606000	0,572000		Media	0,77600207	0,72200606				
47					DS	0,072001	0,067005		DS	0,06500007	0,04000001				
48					Confidenza 0 disc	0,074000	0,070003		Confidenza	0,01900000	0,04300004				
49					varianza	0,000002	0,004002		varianza	0,00000000	0,00000000				
50					test-student dSpat	0,0000004567			test-student dSpat	0,00000000	0,00000000				
51															

Immagine n.11: pagina di Microsoft Excel utilizzata per l'analisi dei dati.

L'analisi statistica delle misurazioni effettuate a livello del secondo metacarpo ha fornito i seguenti risultati:

Casi: valore massimo rilevato 0,772404; valore minimo rilevato 0,4; media calcolata 0,656008; varianza calcolata 0,00538; deviazione standard calcolata 0,073359.

Controlli: valore massimo rilevato 0,686845; valore minimo rilevato 0,371394; media calcolata 0,560987; varianza calcolata 0,004777; deviazione standard calcolata 0,069894.

Tabella Riassuntiva Dati II Raggio Metacarpale

I.C. II	Casi	Controlli
Metacarpo		
max	<u>0,772404</u>	<u>0,686845</u>
min	<u>0,4</u>	<u>0,371394</u>
μ	<u>0,656008</u>	<u>0,560986</u>
s	<u>0,00538</u>	<u>0,004777</u>
D.S.	<u>0,073359</u>	<u>0,069894</u>

Le misurazioni effettuate a livello della spalla hanno fornito i seguenti risultati:

Casi: valore massimo rilevato 0,8857 ; valore minimo rilevato 0,513; media calcolata 0,7766 ; varianza calcolata 0,004332; deviazione standard calcolata 0,06582.

Controlli: valore massimo rilevato 0,803; valore minimo rilevato 0,6063; media calcolata 0,7155; varianza calcolata 0,00258; deviazione standard calcolata 0,050833.

Tabella Riassuntiva Dati Spalla

I.C. Omero	Casi	Controlli
max	<u>0,8857</u>	<u>0,803</u>
min	<u>0,513</u>	<u>0,6063</u>
μ	<u>0,7766</u>	<u>0,7155</u>
s	<u>0,0043</u>	<u>0,0025</u>
D.S.	<u>0,6582</u>	<u>0,0508</u>

Successivamente è stata eseguita anche una analisi di significatività del campione con l'utilizzo del test t di Student . a due code per gruppi eteroschedastici (varianza disuguale dei due campioni)

I risultati sono stati per il metacarpo $t=0,000000003$

e, per l'omero $t=0,000006$

Abbiamo eseguito poi dei grafici che ci permettessero di visualizzare la dispersione e le linee di tendenza in scala logaritmica, sia delle misurazioni eseguite sulla spalla che di quelle eseguite sul II metacarpo (*grafico n.1 e n.2*)

Le linee di tendenza che rappresentano la dispersione dei nostri dati seguono le seguenti formule:

Metacarpo patologico: $y = 0,0081\text{Ln}(x)+0,6329$

Metacarpo normale: $y = 0,0198\text{Ln}(x)+0,6222$

Spalla patologico: $y = 0,0255\text{Ln}(x)+0,7056$

Spalla normale: $y = 0,0006\text{Ln}(x)+0,7138$

Grafico n 1

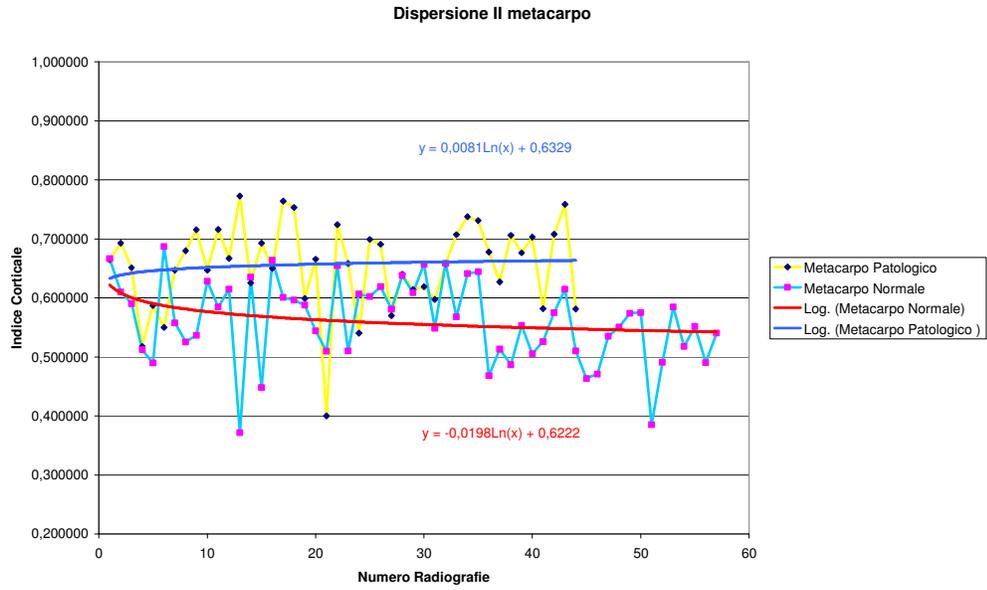
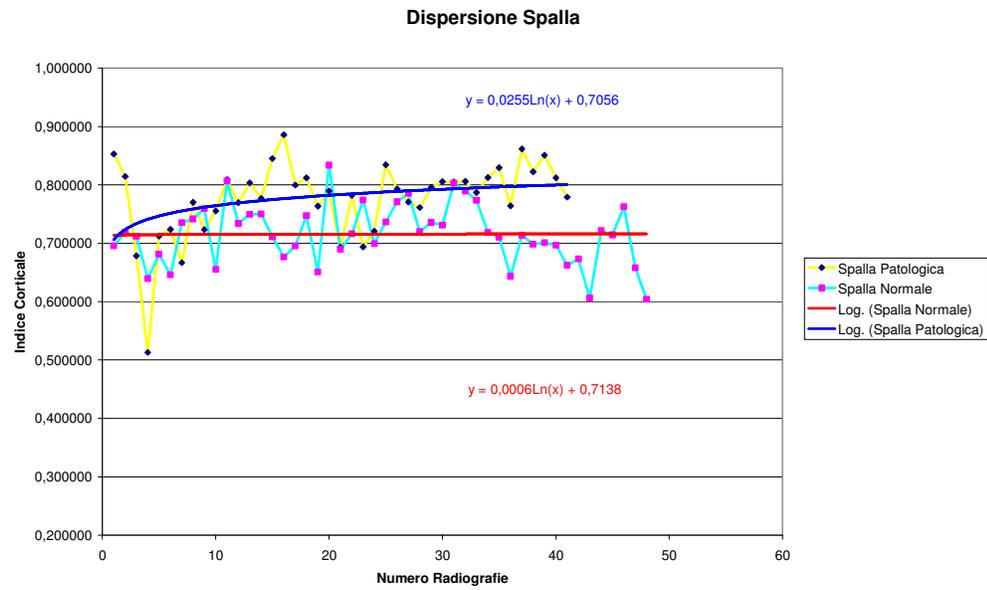


Grafico n 2



Discussione

L'indice corticale o rapporto cortico spongioso, è un parametro che può fornire utili indicazioni sulle modificazioni che lo spessore della corticale, subisce nel corso degli anni.

Sebbene siano diffuse metodiche più sofisticate e precise, quali T.C. e densitometria ossea, l'esame radiologico di facile e rapida esecuzione, eseguito spesso per altre motivazioni, resta comunque utile nella valutazione della massa ossea .

L'esame radiografico mostra chiaramente le alterazioni strutturali dello scheletro caratteristiche dell'osteoporosi, tra le quali appunto la riduzione dello spessore delle corticali.

Questa riduzione è proporzionale all'intensità evolutiva della patologia degenerativa ed è numericamente definita dal valore dell'indice corticale, valore che sarà tanto più prossimo ad 1 quanto più marcato sarà il riassorbimento dell'osso corticale.

La valutazione dell'indice corticale con il protocollo da noi introdotto ha permesso di distinguere con una certa sicurezza i pazienti affetti da osteoporosi secondaria ad iperparatiroidismo da quelli senza patologia ossee.

I valori medi da noi calcolati di I.C. di II metacarpo nel gruppo dei casi è stato di 0,65 mentre nei controlli di 0,56 con una differenza percentuale dell'9%, mentre per la spalla i casi hanno un valore medio di 0,77 mentre i controlli 0,71 con una differenza percentuale del 6%. Entrambe le medie sia del II metacarpo che della spalla sono risultate più alte nel gruppo dei casi a dimostrazione di una condizione di ridotta massa ossea nel gruppo di pazienti affetti da iperparatiroidismo.

Le varianze e le deviazioni standard sono risultate sufficientemente simili nei vari gruppi e ciò ci ha permesso di concludere che il protocollo da noi introdotto è sufficientemente preciso ed attendibile. 1

Per stabilire che il gruppo dei casi e dei controlli non fossero appartenenti alla stessa popolazione abbiamo applicato ai dati da noi ottenuti il test t di Student, ponendo come ipotesi nulla (H_0) che la media dei casi e dei controlli fossero uguali. Analizzando i risultati, abbiamo potuto rifiutare H_0 e quindi stabilire che anche da un punto di vista statistico i due gruppi sono diversi. Analizzando poi le linee di tendenza, individuate sui grafici di dispersione, si nota anche visivamente come

esista una differenza tra i due gruppi, differenza che sembra incrementarsi con l'aumentare delle misurazioni.

Tuttavia l'assenza di uno scanner idoneo per radiografie ci ha costretto a ricorrere ad un metodo un po' indaginoso per ottenere la digitalizzazione delle immagini, procedura che ha richiesto anche una successiva rielaborazione con la possibilità di incorrere in errori di misurazione dovuti alla qualità delle immagini. Abbiamo individuato almeno tre punti da dover migliorare nel proseguo dello studio:

- 1) L'esiguità del campione comunque non ci assicura che aumentando il numero delle misurazioni i risultati ottenuti possano cambiare.

- 2) L'assenza di misurazioni validate da utilizzare come controllo per quelle effettuate con il nostro sistema non ci ha consentito di poter effettuare un controllo crociato tale da poter definire dei valori soglia ai quali far corrispondere il normale o il patologico.

- 3) Non sono stati poi valutati gli errori legati alla possibile variazione nelle misurazioni dovuti ai differenti soggetti che le effettuano e nemmeno l'errore legato alle variazioni nello stesso soggetto.

CONCLUSIONI

Questo studio ci fa vedere come tramite il calcolo dell'indice corticale, non normalizzato, ottenuto da una semplice radiografia standard effettuata per altri scopi, si possano ottenere delle informazioni utili sia per la valutazione di patologie degenerative dello scheletro, sia in funzione del planning pre-operatorio.

Il protocollo di misurazione da noi utilizzato per il calcolo dell'indice corticale, ci ha permesso di discriminare tra il gruppo dei casi e dei controlli, questo con l'utilizzo di limitate risorse quali: un diafanoscopio, per il posizionamento e l'illuminazione delle radiografie; una macchina fotografica, utilizzata per la digitalizzazione delle lastre, ed un computer munito di software idoneo per eseguire e rielaborare le misurazioni.

Il costo totale del sistema da noi utilizzato è stato considerato aggirarsi intorno ai 1000/1500 euro ed il tempo impiegato per effettuare una misurazione dell'indice corticale intorno ai 5 minuti.

Considerando che diafanoscopio e computer sono presenti ormai ovunque, la misurazione dell'I.C. può essere effettuata semplicemente fornendo uno strumento idoneo alla digitalizzazione delle immagini sia esso una macchina digitale (costo 2/300 Euro) con una sufficiente qualità di immagine o ,meglio, uno scanner idoneo alla digitalizzazione delle immagini (costo 10/15.000 Euro).

I dati da noi rilevati ci fanno sperare che la valutazione dell'I.C. possa diventare un esame utile nello screening primario della patologia osteoporotica sia come indagine pianificata su una popolazione prestabilita, considerata a rischio, sia come indagine da effettuare su chiunque effettui radiografie per un qualsiasi motivo.

Una volta trovati poi dei valori di I.C. tali da farci sospettare la presenza di una condizione di diminuita massa ossea, effettuare indagini più precise e costose che ci permettano di valutare accuratamente lo stato dello scheletro ed impostare una terapia mirata.

BIBLIOGRAFIA

1. CREPALDI G: Le proiezioni future delle principali patologie cronico degenerative dell'anziano. http://www.sigg.it/attivita_cnr.html, 15/3/2002.
2. Lawrence G. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *The Journal of Clinical Investigation*. 2005; **12**:3318-25.
3. LOOKER AC , et al: Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997; **12**:1761-8.
4. BARON YM, et al: The epidemiology of osteoporotic fractures in a Mediterranean country. *Calcif Tissue Int* 1994; **54**:365-9.
5. Meunier pj ,et al. *Clin ther* 1999 ;21(6) :1025-1044.
6. Bloom and Fawcett; Trattato di istologia Mc Grow Hill.
7. Paolo Galliano Giovanni Peretti Elio Rinaldi; Manuale di ortopedia e traumatologia 2 edizione Mc Grow Hill.
8. Wheater Burkitt Young Heat Istologia ed anatomia microscopica testo atlante casa editrice ambrosiana.
9. Guyton & Hall Fisiologia medica seconda edizione Edises.
10. Horton MA, Davies J. Perspectives: adhesion receptors in bone. *J Bone Miner Res* 1989; **4**:803-7.
11. Snapper I, Kahn A. *Myelomatosis*. Basel: Karger, 1971.
12. Howard GA, Bottemiller BL, Turner RT *et al*. Parathyroid hormone stimulates bone formation and resorption in organ culture: evidence for a coupling mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; **78**:3204-8.
13. Brown AJ, Dusso A, Slatopolsky E: Vitamin D. *Am J Physiol* 277:F157, 1999.
14. Sinaglia L, Giannini S. Osteoporosi cortisonica. *Metabolismo oggi* 2005; 67-74.
15. Sims N *et al*. Detection of estrogen receptors reveals a regulatory role for estrogen receptors-beta in bone remodelling in females but not in males. *Bone* 2002; **30**:18-25.
16. Atti del Congresso Regionale S.I.M.F.E.R. "La Malattia Osteoporotica: dall'individuazione del paziente al suo corretto trattamento" a cura di M. Monticone

17. Bulkhardt P, Michel C. The peak of bone mass concept. *Clin Rheumatol* 1989;**8**:16-21.
18. Hui SL, Slemenda C, Johnston C. The contribution of bone loss to postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1990;**1**:30-34.
19. Torgerson DJ, Campbell MK, Thomas Re, Reid Dm: Prediction of perimenopausal fractures by bone mineral density and other risk factors. *J Bone Miner Res* 1996 ; **11**: 293-7 e 2000; **15**: 721-39.
20. Compston JE. Risk factors for osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;**36**:223-4
21. Scane AC, Francis RM. Risk factors for osteoporosis in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993 ;**38**:15-16.
22. Cooper C, Fall C, Egger P, Hoobs R, Eastell R, Barker D. Growth in infancy and bone mass in later life. *Ann Rheum Dis* 1997; **57**: 17-21.
23. Cooper C, Eriksson Jg, Forson T, *et al.* Maternal height, childhood growth and risk of hip fracture in later life : a longitudinal study. *Osteoporos Int* 2001;**12**: 623-9.
24. Cooper C, Kuh D, Egger P, Wadsworth M, Barker D. Childhood growth and age at menarche. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; **103**:814-17.
25. Morrison NA, Qi JI, Tokita A *et al.* Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; **367**: 284-7
26. Grant SF , Reid OM, Blake G, Herd R Fogelman I, Ralston SW. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type 1 alpha 1 gene. *Nature Genet* 1996; **345**:203-5.
27. Bilezikian JD. Osteoporosis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;**84**:3431-4.
28. Jones, Nguyen T, Sambrook P, *et al* :progressive loss of bone from the femoral neck in elderly people :longitudinal findings from the Dubbo osteoporosis epidemiological study. *BMJ* 1994;**309**:691-5.
29. Mazess RB. On aging bone loss. *Clin Orthop* 1982;**165**:239-52.
30. Compston JE. Risk factors for osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;**36**:223-4.
31. Stepan JJ, Lachman M, Zverina J, *et al.* Castrated men exhibit bone loss: effect of calcitonin treatment on biochemical indices of bone remodelling. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;**69**:523-7.
32. Conn's Current therapy pp209-220.

33. Marshall D , Johnell O, Wedel H. Meta analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;**312**:1254-9
34. NHI Consensus Development Panel on Osteoporosis. *JAMA* 2001 **285**:785-95
Asti, 21-22 Febbraio 2003.
35. Consensus develop conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993; 94:646-650.
36. Rasmussen H, Bordier P. *The fisiological and Cellular Basis of Metabolic Bone Disease.* Baltimore: Williams & WilKins, 1974.
37. Eaton LJ, Atkinson EJ, Khosla S, O'Fallon WM, Riggs BL. Secondary osteoporosis and the risk of vertebral deformities in women. *Bone* 1999;**24**:49-55.
39. Fitzpatrick LA Secondary causes of osteoporosis. *Mayo Clin Proc.* 2002 Sep;**77**:(9):1005-6.
40. Adami S. Who will manage the diagnosis and treatment of osteoporosis? *Medicographia* 2006;**28**:21-25.
41. Carnevale V, Romagnoli E, Pipino M, *et al.* Primary Hyperparatyroidism. *Clin Ter* 2005;**156**(5):211-26.
42. Silverberg SJ, Bilezikian JP. Evaluation and management of primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; **81**: 2036-40.
43. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC *et al.* Accelerate bone loss in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. *Clin.*
44. Palmer M, Jakobsson S, Akerson G, Ljunghall S. Prevalence of hypercalcemia in a health survey: a 14 year follow-up study of serum calcium values. *Eur J Clin Invest* 1988;**18**:39-46.
45. Joan T, Potts Jr. Malattie delle paratiroidi e altre condizioni ipercalcemiche e ipocalcemiche. *Principi di Medicina Interna.* 2002; **341**:2556-80.
46. Heath H, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism, incidence, morbidity, and potential economic impact in a community. *New Engl J Med* 1980;**302**:189-93.
47. Bilezikian J P. Primary hyperparathyroidism. Primer on the Metabolic Bone diseases and Disorders of Mineral Metabolism. *s MJ* 1999;**2**:187-191.
48. Bilezikian J P , Potts J T Jr, Fuleihan Gel-H, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, Rastad J, Silverberg S J, Udelsman R, Wells S A. . Summary statement from a

- workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; **87**: 5353-5361 3.
49. Polli E, Cecchetti M, Ortolani S, *et al.* *Le Osteoporosi* 1998 **13**:223-24.
50. Casuccio C, Osteopatie di origine endocrina. *Ortopedia e Traumatologia* 1988;**7**:138-40.
51. Slatopolsky E, Brown A and Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1999; 56: Suppl 73: S14-S19.
52. Arnold A, Brown MF, Urena P, Gaz RD, Sarfati E, Drucke TB. Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest* 1995; **95**: 2047-2053.
53. Naveh-Many T, Rahamimov R, Livni N, Silver J. Parathyroid cell proliferation in normal and chronic renal failure rats: the effects of calcium, phosphate and vitamin D. *J Clin Invest* 1995; 96: 1786-1793.
54. US Preventive Service Task Force: screening for osteoporosis in postmenopausal women: recommendations and Rationale. *Ann Inter Med* 2002 ;**137**:526-8.
55. World Health Organisation. 1994 Assesment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. WHO Technical Report Series 843. Geneva : WHO.
56. Jergas M, Genant HK: Radiology of osteoporosis. *The American Society for Bone and Mineral Research* 2003;195-212.
57. Cammisa M. Studio radiologico tradizionale delle sindromi osteopeniche. *Diagnostica per immagini nella osteoporosi* 1990; 16-32.
58. Geusens P, Dequekel J, Verstraeten A, Nijs J. Age-, sex-, and menopause related changes of vertebral and peripheral bone: population study using dual and single photon absorpiometry and radiogrammetry. *J Nucl Med* 1986; **27**:1540-9.
59. Meema HE, Meindok H. Advantages of peripheral radiogrammetry over dual-photon absorpiometry of the spine in the assessment of prevalence of osteoporotic vertebral fractures in women. *J Bone Miner Res* 1995; **7**: 897-903.
60. Gruen T: A simple assessment of bone quality prior to hip arthroplasty: cortical index revisited. *Acta Orthop Belg.* 1997;**63** Suppl 1:20-7.
61. Consoli V, Marchetti S, Maccarrone S, Polese F, Trippi D, Falleni A. La morfometria acetabolare. *G.I.O.T.* 2000;**26**:222-228.

62. O' Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ: The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1993; **8**:1137-48.
63. Genant HK, Wu Cy, Van Kuijk C: Vertebral fractures assessment using a semi-quantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; **8**:1137-48
64. Nuti R: Osteoporosi: diagnosi strumentale. *Metabolismo oggi* 2005; **21**:56-62.