

# LA FISIOPATOLOGIA DELL'OSTEOPOROSI

Giovanni Luisetto, Valentina Camozzi

Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, U.O. di Clinica Chirurgica Geriatria  
Servizio di Endocrinologia Geriatrica, Università degli Studi di Padova

*Indirizzo per corrispondenza:* Dott. Giovanni Luisetto

Dipartimento di Scienze Chirurgiche e Gastroenterologiche, U.O. di Clinica Chirurgica Geriatria

Servizio di Endocrinologia Geriatrica, Università degli Studi di Padova

Via Giustiniani, 2 - 35128 Padova - tel: +39 049 8213033; fax: +39 049 8218837; e-mail: giovanni.luisetto@unipd.it

## ABSTRACT

Osteoporosis is a multifactorial disease involving genetic, hormonal, life-style and hormonal factors and characterized by a low bone mass and architectural skeletal deterioration with high susceptibility to "atraumatic fractures". Peak bone mass (formed at adolescence age) and entity of bone loss taking place during life play a key role in the pathogenesis of this disease. Estrogens, Vitamin D, glucocorticoids are the main hormones involved in the physiopathology of osteoporosis. Deep pathogenetic mechanisms include regulation of specific bone cell (i.e. osteoblast and osteoclast) and effects on several biochemical bone tissue molecules (as interleukins, OPG and RANKL). Leptin and homocystein represent recent new molecules possibly involved in the biochemical mechanism of this disease.

**Key words:** *bone mass, osteonlast, osteoclast, osteoporosis*

## RIASSUNTO

L'osteoporosi è una malattia caratterizzata da una progressiva riduzione della massa ossea e da una contemporanea alterazione della microarchitettura scheletrica che portano ad una perdita della robustezza dell'osso tale da andare incontro a fratture per traumi molto modesti. Le fratture osteoporotiche avvengono prevalentemente a livello dei corpi vertebrali e del collo femorale. I fattori determinanti nella genesi delle fratture sono essenzialmente quattro: il picco di massa ossea raggiunto alla maturità, la perdita di massa ossea, l'alterazione della microarchitettura scheletrica ed i traumi.

**Parole chiave:** *massa ossea, osteoblasta, osteoclasta, osteoporosi*

## IL PICCO DI MASSA OSSEA

La massa ossea raggiunge un picco attorno ai 30 anni di età; successivamente, dopo un periodo di plateau che dura pochi anni, inizia progressivamente a diminuire, tanto da diventare la metà a circa 80 anni. Il picco di massa ossea dipende principalmente da fattori genetici, tuttavia è influenzato anche dall'introito alimentare di calcio e dall'attività fisica durante il periodo della crescita (1-4). Nonostante sia chiara l'influenza genetica sul picco di massa ossea, i geni coinvolti ed il preciso meccanismo con cui essi determinano il picco di massa ossea sono ancora sconosciuti.

## LA PERDITA DI MASSA OSSEA

La perdita ossea dell'età adulta riconosce una patogenesi multifattoriale che, in ogni caso, porta ad uno squilibrio fra i due processi di rimodellamento osseo, con una prevalenza relativa del riassorbimento rispetto alla neoformazione. Le cause principali sono la perdita degli ormoni sessuali, il disuso, e la deficienza di calcio e di vitamina D.

La perdita ossea legata alla perdita degli ormoni sessuali è di tipo esponenziale. Nel primo anno dopo la menopausa la riduzione della densità ossea lombare raggiunge in media l'8%, si dimezza

negli anni successivi e raggiunge un plateau dopo 5 anni circa (5). La rapidità della perdita ossea post-menopausale è tale da determinare perforazione delle trabecole ossee, con una perdita irreversibile di tessuto scheletro.

## Ruolo degli estrogeni

La carenza estrogenica è certamente importante nel determinare la rapida perdita ossea post-menopausale, tuttavia non è ancora chiaro se tale azione sia, almeno in parte, mediata dalla vitamina D. Gli estrogeni hanno recettori sia nelle cellule intestinali sia nelle cellule ossee, così una loro azione diretta ed indipendente sui due tessuti è ipotizzabile.

Sembra che il deficit estrogenico riconosca 2 principali meccanismi d'azione (6):

1. il primo, precoce, dovuto alla presenza di recettori estrogenici sulle cellule ossee, si manifesta con una perdita rapida di massa ossea, accompagnata da una riduzione secondaria della secrezione di PTH e di 1,25(OH)2D;
2. il secondo, più tardivo, si manifesta con un'azione negativa sull'assorbimento intestinale di calcio e con un aumento delle sue perdite renali, con iperparatiroidismo secondario ed aumentato riassorbimento osseo.

L'enorme aumento dell'attività metabolica dello scheletro, che consegue al deficit degli ormoni sessuali, è dovuto all'attivazione di nuove e numerose Unità Multicellulari di Base (BMU). Tale attivazione è dovuta, almeno in parte, alla perdita dell'effetto inibitorio degli estrogeni sulla produzione di citochine quali IL-1, IL-6 e TNF (7-13), che comporta un aumentato reclutamento e attivazione di nuovi osteoclasti. D'altro canto, la carenza estrogenica influenza anche la linea osteoblastica, in quanto viene a mancare il controllo inibitorio degli estrogeni sulla proliferazione dei precursori osteoblastici (14).

La carenza ormonale determinerebbe la formazione di lacune di Howship più profonde, non completamente riparate dall'attività osteoblastica, più breve della norma a causa della precoce apoptosi di queste cellule. Gli estrogeni influenzano anche l'apoptosi degli osteociti (15, 16), e la loro carenza determina un accorciamento della vita media di queste cellule.

**Ruolo della vitamina D**

E' ormai ampiamente accertato che l'assorbimento intestinale di calcio diminuisce con l'età, specie nelle donne. Tale riduzione è maggiore nelle donne con osteoporosi post-menopausale ed è particolarmente evidente negli individui anziani con basso introito alimentare di calcio, suggerendo che, con l'avanzare dell'età, l'adattamento dell'intestino ai bassi introiti alimentari di calcio è deficitario (17-22). Bassi dosaggi di calcitriolo (0.5 g/die) sono in grado di correggere il deficit assorbitivi (23). Tali dosaggi sono circa la metà del fabbisogno fisiologico di calcitriolo, per cui è difficilmente spiegabile come dosi così basse possano normalizzare l'assorbimento intestinale nelle persone anziane. Una possibile spiegazione è che l'assunzione orale di calcitriolo mette immediatamente in contatto l'ormone con i suoi recettori intestinali, molto più rapidamente e con concentrazioni maggiori di quanto avvenga con l'ormone prodotto dal rene.

La riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio potrebbe essere la conseguenza di un aumentato riassorbimento osseo o la sua causa. In altre parole, se l'aumento del riassorbimento osseo rappresenta l'evento primitivo, il mantenimento dei livelli costanti di calcemia entro un determinato range implica una riduzione dell'assorbimento intestinale (altrimenti la calcemia aumenterebbe troppo): al contrario, se la riduzione dell'assorbimento intestinale rappresenta l'evento primitivo, per mantenere entro i range fisiologici la calcemia è necessario che ne venga prelevato di più dall'osso, aumentando i processi di riassorbimento. Le due condizioni vengono identificate dal diverso comportamento del PTH. Quando il riassorbimento osseo aumentato rappresenta l'evento primitivo (come accade nel periodo immediatamente post-menopausale) i livelli di PTH sono nella norma o moderatamente soppressi. Quando invece l'evento primitivo è costituito da una riduzione dell'assorbimento intestinale di calcio (come si verifica nelle persone anziane) il PTH è aumentato, nel tentativo di aumentare la produzione di calcitriolo e quindi di stimolare l'assorbimento intestinale, e nel tentativo di mantenere a livelli adeguati la calcemia, stimolando il riassorbimento osseo.

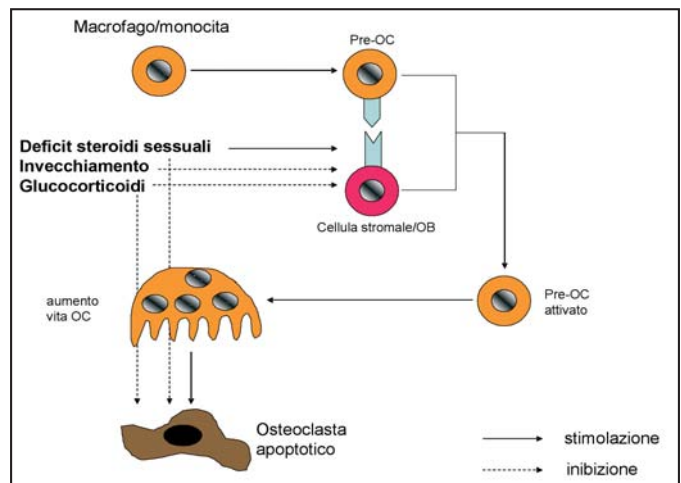
Nell'anziano l'attività 1-α idrossilasica renale è ridotta, in maniera più evidente nelle donne con frattura di femore (24, 25). Inoltre, nell'anziano, è ridotta anche la risposta cutanea all'azione dei raggi solari, che fornisce un ulteriore contributo al deficit di vitamina D presente in questa popolazione. Se le alterazioni della vitamina D possano essere responsabili della perdita ossea e delle fratture che si verificano in età avanzata è ancora oggetto di controversia.

**Ruolo dei glucocorticoidi**

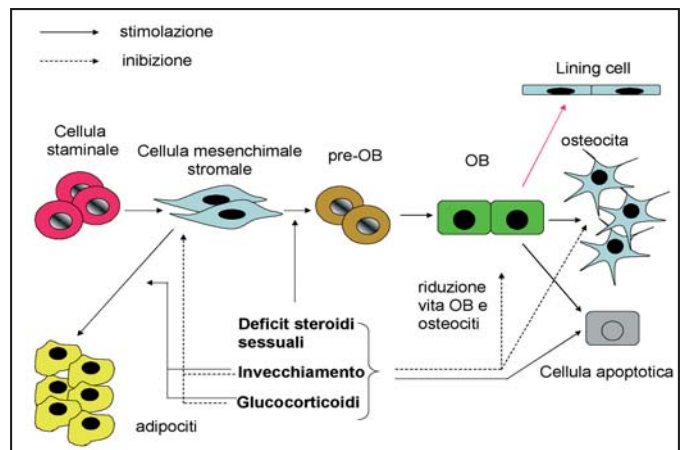
L'eccesso di glucocorticoidi determina da una parte un aumento del riassorbimento osseo, dall'altra una riduzione della neoformazione

ossea (26-29). L'aumento del riassorbimento osseo è principalmente dovuto alla soppressione della sintesi dell'OPG ed alla contemporanea stimolazione della sintesi del RANKL, oltre che ad un effetto antiapoptotico dei glucocorticoidi nei confronti degli osteoclasti (30-32). La riduzione dell'attività osteoformativa rappresenta probabilmente l'azione principale dei glucocorticoidi sull'osso, almeno quando vengono impiegati a dosi solo moderatamente elevate. Essa è dovuta non solo all'aumento dell'apoptosi osteoblastica ed osteocitica, ma anche alla riduzione del processo di differenziazione dei pre-osteoblasti in osteoblasti maturi (Figure 1 e 2) (33).

**Figura 1. Il processo di differenziazione osteoclastica è influenzato dal deficit di steroidi sessuali, dall'invecchiamento e dall'eccesso di glucocorticoidi. Il deficit di steroidi sessuali promuove la sintesi di RANKL ed aumenta la vita degli osteoclasti, inibendone l'apoptosi. L'invecchiamento aumenta la sintesi di RANKL. L'eccesso di glucocorticoidi aumenta la sintesi di RANKL e aumenta la vita media degli OC, inibendone l'apoptosi**



**Figura 2. la menopausa, l'invecchiamento ed i glucocorticoidi sono i fattori che più marcatamente influenzano i vari passaggi di differenziazione osteoblastica. Tutti questi fattori inibiscono la differenziazione di OB maturi e di osteociti e promuovono l'apoptosi osteoblastica. Il deficit di steroidi sessuali, inoltre ha un effetto stimolatorio sulla differenziazione in pre-OB delle cellule mesenchimali stromali, mentre l'invecchiamento ed i glucocorticoidi hanno un'azione inibente in questo senso. L'invecchiamento ed i glucocorticoidi inoltre favoriscono la differenziazione in senso adipocitico della cellula mesenchimale stromale.**



## ALTERAZIONE DELLA MICROARCHITETTURA SCHELETRICA

L'alterazione della microarchitettura scheletrica che si osserva dopo la menopausa e nel corso dell'invecchiamento è causata dall'assottigliamento e dalle perforazioni delle trabecole ossee, che porta ad una graduale perdita di connettività fra le trabecole stesse. Le trabecole orizzontali, non essendo direttamente sottoposte a carico, sono le prime ad assottigliarsi ed a scomparire, dando all'osso porotico la tipica immagine radiologica "a palizzata". La scomparsa delle trabecole orizzontali determina un aumento esponenziale della fragilità dell'osso. La perforazione trabecolare è particolarmente evidente dopo la menopausa, periodo in cui si osserva, accanto all'aumento dell'attività osteoclastica, anche un aumento del numero delle BMU, con possibilità di comparsa di due siti di rimodellamento sulle due facce opposte della stessa trabecola e, quindi, maggiore facilità di perforazione della stessa.

La perforazione trabecolare determina una perdita ossea irreversibile: in altre parole, l'osso riassorbito non può essere sostituito da osso nuovo, perché manca il supporto fisico per la formazione di nuovo osso. Gli osteoblasti, infatti, hanno il compito fisiologico di riempire le fossette scavate dagli osteoclasti, riempiendo la cavità di matrice ossea, che successivamente verrà calcificata. L'assenza di una cavità, dovuta alla perforazione trabecolare, fa sì che gli osteoblasti manchino del supporto su cui depositare matrice, cosicché l'osso non si forma, nonostante l'attività osteoblastica sia aumentata (34-44). La crescita ossea, il mantenimento della massa scheletrica e la successiva perdita ossea avvengono in virtù di continui pro-

cessi di riassorbimento e neoformazione, chiamati rimodellamento osseo, attraverso i quali l'osso vecchio viene sostituito da osso nuovo.

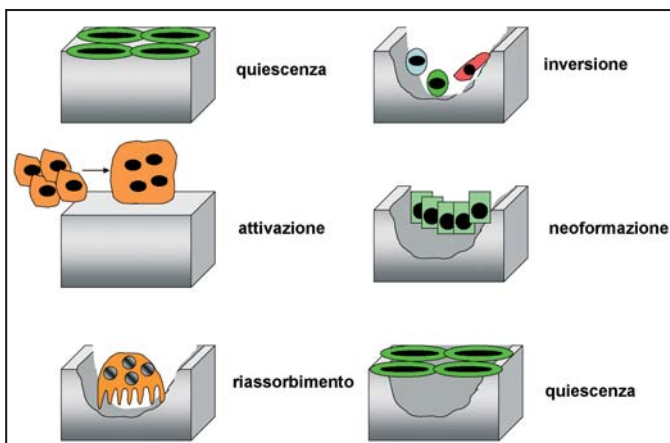
## FISIOPATOLOGIA DEL RIMODELLAMENTO OSSEO

Le cellule deputate al rimodellamento osseo sono essenzialmente di 2 tipi: gli osteoclasti, deputati al riassorbimento osseo, e gli osteoblasti, deputati all'osteof ormazione. Il rimodellamento osseo avviene a livello della parte trabecolare, endostale e corticale dello scheletro in corrispondenza di strutture anatomiche ben definite chiamate BMU (Figura 3) (45-48). Gli osteoclasti sono formati dalla fusione di precursori mononucleari di tipo monocitico-macrofagico, che originano nel midollo osseo e circolano liberamente nel torrente circolatorio, fino alla sede dove è richiesta la loro attività.

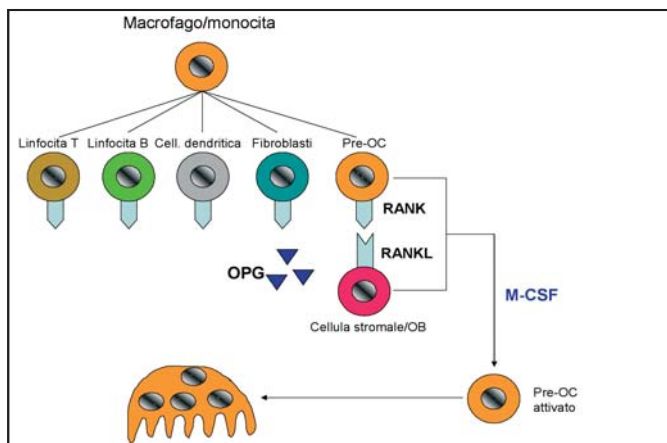
Il reclutamento dei precursori osteoclastici e la loro trasformazione in osteoclasti maturi avviene a seguito di una serie di segnali sistemici e locali che partono dalle cellule stromali di supporto, strettamente collegate agli osteoblasti (49-54).

La differenziazione osteoclastica è influenzata, positivamente o negativamente, da una serie di fattori sistemici e locali che agiscono modulando la sintesi di RANKL o l'apoptosi degli osteoclasti (Figura 4).

**Figura 3.** Il ciclo di rimodellamento osseo avviene attraverso una ben precisa ed ordinata sequenza di eventi che determinano il rinnovamento totale di una piccola porzione di osso. Si calcola che, in condizioni normali il 90% circa dello scheletro sia in fase di quiescenza, mentre solo il 10% sia in fase attiva. In un anno, il 10-15% dello scheletro si rinnova completamente. Il rimodellamento inizia con la fase di attivazione che, attraverso vari processi di maturazione e differenziazione cellulare porta alla formazione di osteoclasti che riassorbono osso. Dopo la fase di riassorbimento, che dura circa 2 settimane, segue una fase di inversione e quindi la fase di formazione con la comparsa di osteoblasti che formano la matrice ossea, che, successivamente sarà mineralizzata. Al termine del rimodellamento una parte di osso sarà completamente rinnovata senza tuttavia che venga persa la morfologia della struttura ossea

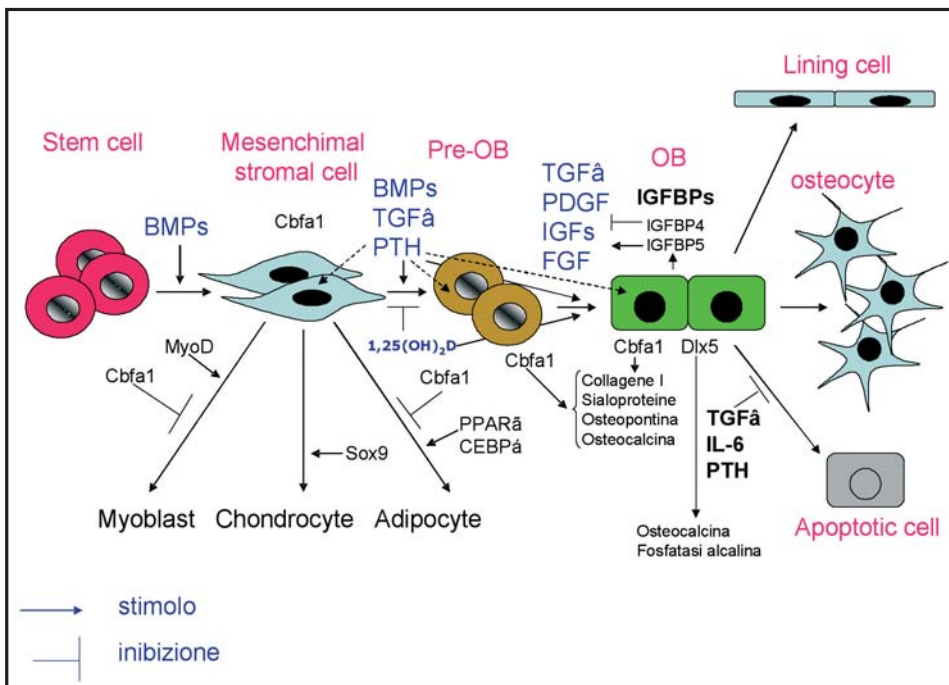


**Figura 4.** Questo disegno illustra in maniera molto schematica il processo di differenziazione osteoclastica (OC). Il precursore è rappresentato da una cellula presente nel midollo osseo di tipo macrofagico-monocitico. Tale cellula può differenziarsi in linfocita (T o B), in fibroblasta, in cellula dendritica, o in pre-OC. Tutte queste cellule sono in grado di sviluppare sulla loro superficie un recettore, il RANK (receptor activator of nuclear factor kB) che legandosi ad un ligando della membrana di una cellula stromale OB (RANK ligand o RANKL), in presenza di macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) consente la differenziazione del pre-OC in pre OC attivato. La fusione di alcuni pre-OC attivati dà origine all'OC immaturo che, polarizzandosi, diviene OC maturo ed attivo. L'osteoprotegerina è una proteina che ha funzione di esca che, legandosi al RANK impedisce il Legame fra pre-OC inattivo e cellula stromale OB, bloccando il processo di differenziazione OC.



Gli osteoblasti traggono origine da precursori mesenchimali e la loro differenziazione richiede la partecipazione di numerosi fattori locali di crescita ossea, fra cui le Bone Morphogenetic Proteins (BMPs), alcuni Insuline-like Growth Factors (IGFs) e il Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) (Figura 5) (55-57).

**Figura 5. vengono rappresentate le varie fasi del processo di differenziazione osteoblastica. Dalla cellula staminale pluripotente iniziale si differenziano le cellule mesenchimali stromali deputate alla successiva differenziazione in senso osteoblastico. Tale passaggio è sotto l'egida delle Bone morphogenetic proteins, che sembra siano le uniche in grado di indurre la differenziazione in senso osteoblastico di cellule staminali "uncommitted". Altri fattori sono in grado di stimolare la proliferazione e la differenziazione osteoblastica da precursori cellulari, ma tutti agiscono su cellule stromali "committed", già destinate cioè a diventare osteoblasti.**



Il destino degli OB è triplice: possono andare incontro ad apoptosi o differenziarsi in osteociti o in lining cells, che rivestono importanti funzioni nell'ambito del metabolismo scheletrico. L'apoptosi degli OB è inibita da alcuni fattori di crescita quali l'IL-6 e il TGF  $\beta$  e dal PTH.

La contemporanea presenza di osteoclasti ed osteoblasti è necessaria per attivare il ciclo di rimodellamento osseo e, in condizioni normali, la formazione ossea avviene solo nei siti dove l'osso è stato riassorbito.

La derivazione degli osteoclasti da cellule progenitrici ematopoietiche ha posto l'accento sulle strette connessioni esistenti fra sistema vascolare e siti di rimodellamento osseo. Le cellule endoteliali poste alle estremità dei capillari vicini alle BMU inviano segnali alle cellule monocitarie circolanti che consentono loro di uscire dal torrente circolatorio e differenziarsi in osteoclasti maturi. Avanzando il processo di riassorbimento osseo, la rete capillare si trova a circondare la lacuna di riassorbimento, dove è necessario reclutare osteoblasti, per formare nuovo osso. E' possibile che, sotto la spinta di segnali biochimici di origine endoteliale, inizi il processo di differenziazione osteoblastica dalle cellule progenitrici mesenchimali.

La parte più profonda del sito di rimodellamento osseo è occupata da osteoclasti giovani e dotati di notevole attività metabolica. Le

pareti laterali della cavità di riassorbimento sono invece sede di osteoclasti meno attivi ed infine, mano a mano che ci si allontana dal vertice del riassorbimento, da osteoclasti apoptotici.

Il destino degli osteoblasti è maggiormente differenziato: la maggior parte di essi, in percentuali variabili dal 50 all'80% va incontro ad apoptosi, mentre il restante 20-50% si differenzia in osteociti o in lining cells.

### NUOVE PROSPETTIVE NELLA FISIOPATOLOGIA DELL'OSTEOPOROSI

Recenti studi hanno posto l'accento su due importanti fattori che, coinvolti principalmente nella regolazione dei meccanismi dell'obesità, dell'aterosclerosi e della coagulazione, entrano in gioco anche nei processi patogenetici dell'osteoporosi: la leptina e l'omocisteina.

#### La leptina ed il suo ruolo nella regolazione centrale e periferica del metabolismo osseo

La leptina è una proteina dal peso molecolare di 16 kD, sintetizzata dagli adipociti sotto il controllo del gene ob, che gioca un ruolo importante nella regolazione dell'introito di cibo e della spesa energetica.

Topi che mancano del gene ob o del gene che codifica per i recettori della leptina sono caratterizzati da: obesità, ipogonadismo, ipercortisolismo, aumento della massa ossea. La somministrazione di leptina nei ventricoli cerebrali di topo

inibisce la formazione ossea, ma studi in vitro hanno dimostrato che la leptina non è in grado di agire direttamente sugli osteoblasti. Si è pensato pertanto che la leptina inibisse la formazione ossea tramite la sua azione sull'ipotalamo e che il metabolismo osseo, il peso corporeo e la funzione gonadica fossero regolate, almeno in parte, da un unico meccanismo centrale che coinvolge la leptina (58- 66).

E' noto a tutti come la densità ossea tenda a mantenersi stabile durante l'età fertile e cali rapidamente dopo la menopausa. Esiste inoltre una correlazione diretta fra peso corporeo e densità ossea, essendo le donne obese più protette dall'osteoporosi delle donne magre.

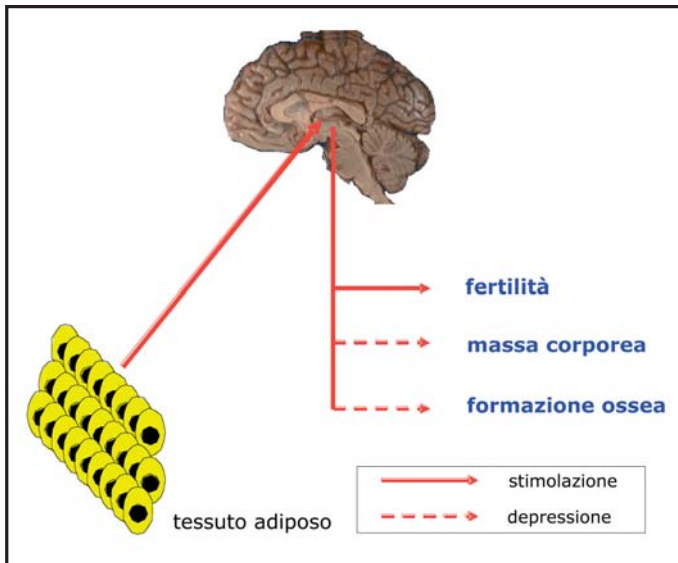
Si potrebbe pertanto ipotizzare l'esistenza di un meccanismo di tipo endocrino in grado di sovrintendere contemporaneamente a funzione gonadica, massa ossea e massa corporea. Tuttavia, mentre sono state ben analizzate le correlazione fra sistema nervoso centrale da una parte e funzione gonadica e massa adiposa dall'altra, è ancora incerto se esista un meccanismo di regolazione centrale del rimodellamento osseo. Il rimodellamento osseo è un processo che inizia col reclutamento degli osteoclasti e termina con la comparsa degli osteoblasti che secernono collagene per riempire la lacuna di Howship . Mentre molto si sa dell'attività degli osteoclasti, regolata sia da fattori paracrini che sistemici, sono ancora poco



conosciuti i meccanismo che regolano l'attività degli osteoblasti. L'utilizzazione di animali geneticamente modificati ha mostrato che l'attività osteoclastica ed osteoblastica possono essere completamente indipendenti:

E' stato così ipotizzato che la leptina potesse agire come regolatore della funzione osteoblastica, inibendo l'attività di queste cellule.

**Figura 6. La leptina, ormone sintetizzato dalle cellule adipose, agirebbe a livello ipotalamico stimolando la funzione gonadica e inibendo l'introito alimentare (azione anoressizzante) e la formazione ossea (azione deprimente l'attività degli osteoblasti).**



#### Come agisce la leptina nella regolazione degli osteoblasti?

La prima osservazione da fare è che il numero degli osteoblasti maturi è lo stesso nei topi che mancano di leptina e nei topi normali. Ciò significa che la leptina non agisce nel processo di differenziazione osteoblastica, ma solo sulla funzione di queste cellule. Pur essendo presenti recettori per la leptina sulle cellule stromali del midollo osseo essi mancano nell'osteoblasta maturo suggerendo che l'azione della leptina sulla regolazione dell'attività osteoblastica sia indiretta. E' stato in un primo tempo ipotizzato che, poiché la leptina è un ormone prodotto dagli adipociti, siano gli adipociti stessi a regolare la formazione ossea tramite molecole diverse dalla leptina. Tuttavia topi transgenici senza tessuto adiposo, che non hanno leptina, hanno una massa ossea elevata, escludendo pertanto la possibilità che gli adipociti sintetizzino sostanze in grado di inibire la formazione ossea. L'altra possibilità è che la leptina sia in grado di controllare la formazione ossea attraverso

la stimolazione di alcuni nuclei dell'ipotalamo, dove i recettori per la leptina sono particolarmente abbondanti (67, 68).

Al contrario dell'effetto centrale inibitore della neoformazione ossea l'aggiunta di leptina in preparati ossei in vitro stimola direttamente la crescita ossea indotta dagli osteoblasti, aumenta l'IGF1 ed inibisce la differenziazione osteoclastica (69-71).

#### Iperomocisteinemia ed osteoporosi

L'omocisteina è un aminoacido solforato derivante dal metabolismo della metionina, aminoacido essenziale assunto con la dieta. L'omocisteina è metabolizzata a cisteina mediante una reazione di transsulfurazione; in carenza di metionina, assunta con la dieta, essa può essere riconvertita a metionina grazie ad una reazione di rimetilazione. Poiché l'acido folico e la vitamina B12 sono essenziali perché si verifichi il processo di rimetilazione è possibile che un deficit enzimatico o un deficit vitaminico determini un aumento più o meno marcato della concentrazione ematica dell'omocisteina.

E' noto che l'omocistinuria, una malattia genetica caratterizzata da alti livelli sierici di omocisteina a causa di un difetto genetico del suo metabolismo, si accompagna a gravi manifestazioni sistemiche quali trombofilia, aterosclerosi, ritardo mentale, osteoporosi, alterazioni oculari, che si sviluppano dopo molti anni di esposizione a livelli ematici elevati di omocisteina (72-80). La tossicità di questa sostanza è dovuta alla presenza di reazioni chimiche fra omocisteina e altre molecole biologiche, che coinvolgono vari sistemi.

Quando il legame omocisteina-proteine interessa il collagene, è possibile che questo interferisca con la normale mineralizzazione scheletrica. Già nel 1985 Brattsrom LE e coll. (81) avevano ipotizzato che un moderato aumento dei livelli sierici di omocisteina potesse essere correlato sia con arteriosclerosi sia con osteoporosi, condizioni assai frequenti nella post-menopausa. Fino ad ora la correlazione fra livelli di omocisteinemia moderatamente elevati ed osteoporosi era stata supposta, ma mancavano evidenze cliniche di un reale coinvolgimento di questa molecola nella patogenesi dell'osteoporosi.

La recente pubblicazione di NEJM di due articoli riguardanti la possibile correlazione fra livelli sierici aumentati di omocisteina e rischio di frattura, ha pertanto riportato alla luce, in termini epidemiologici, un tema già noto da oltre 20 anni (82, 83). Per spiegare l'aumentata incidenza di fratture fra i pazienti con omocisteinemia elevata è stato proposto che l'omocisteina interferisce con la formazione dei cross-links del collagene, dando luogo ad un collagene non adeguatamente organizzato dal punto di vista strutturale e, quindi, meno resistente del collagene normale. L'alterazione strutturale del collagene sarebbe pertanto di per se stessa un fattore di rischio per le fratture osteoporotiche, indipendentemente dal grado di mineralizzazione ossea (84).

## BIBLIOGRAFIA

1. Mora S, Gilsanz V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinol.Metab Clin.North Am.* 2003; 32:39-63
2. Cowell CT, Tao C. Nature or nurture: determinants of peak bone mass in females. *J.Pediatr.Endocrinol.Metab* 2002; 15 Suppl 5:1387-93
3. McGuigan FE, Murray L, Gallagher A et al. Genetic and environmental determinants of peak bone mass in young men and women. *J.Bone Miner.Res.* 2002; 17:1273-79
4. Orwoll ES, Belknap JK, Klein RF. Gender specificity in the genetic determinants of peak bone mass. *J.Bone Miner. Res.* 2001; 16:1962-71
5. Luisetto G, Zangari M, Tizian L et al. Influence of aging and menopause in determining vertebral and distal forearm bone loss in adult healthy women. *Bone Miner.* 1993; 22:9-25
6. Riggs BL, Khosla S, Atkinson EJ et al. Evidence that type I osteoporosis results from enhanced responsiveness of bone to estrogen deficiency. *Osteoporos.Int.* 2003; 14:728-33
7. Koka S, Petro TM, Reinhardt RA. Estrogen inhibits interleukin-1beta-induced interleukin-6 production by human osteoblast-like cells. *J.Interferon Cytokine Res.* 1998; 18:479-83
8. Kurebayashi S, Miyashita Y, Hirose T et al. Characterization of mechanisms of interleukin-6 gene repression by estrogen receptor. *J.Steroid Biochem.Mol.Biol.* 1997; 60:11-7
9. Kimble RB, Srivastava S, Ross FP et al. Estrogen deficiency increases the ability of stromal cells to support murine osteoclastogenesis via an interleukin-1 and tumor necrosis factor-mediated stimulation of macrophage colony-stimulating factor production. *J.Biol.Chem.* 1996; 271:28890-7
10. Ohmori S, Kanda K, Kawano S et al. Effects of estrogen on tail suspension-induced disuse atrophy in ovariectomized rats: evaluation of the expression of interleukin-6 mRNA in the femur. *Environ.Med.* 2001; 45:12-4
11. Ralston SH, Russell RG, Gowen M. Estrogen inhibits release of tumor necrosis factor from peripheral blood mononuclear cells in postmenopausal women. *J.Bone Miner.Res.* 1990; 5:983-8
12. Ray P, Ghosh SK, Zhang DH et al. Repression of interleukin-6 gene expression by 17 beta-estradiol: inhibition of the DNA-binding activity of the transcription factors NF-IL6 and NF-kappa B by the estrogen receptor. *FEBS Lett.* 1997; 409:79-85
13. Secreto FJ, Grover A, Pacurari M et al. Estrogen potentiates the combined effects of transforming growth factor-beta and tumor necrosis factor-alpha on adult human osteoblast-like cell prostaglandin E2 biosynthesis. *Calcif.Tissue Int.* 2003; 73:565-74
14. Xing L, Boyce BF. Regulation of apoptosis in osteoclasts and osteoblastic cells. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 2005; 328:709-20
15. Tomkinson A, Gevers EF, Wit JM et al. The role of estrogen in the control of rat osteocyte apoptosis. *J.Bone Miner. Res.* 1998; 13:1243-50
16. Tomkinson A, Reeve J, Shaw RW et al. The death of osteocytes via apoptosis accompanies estrogen withdrawal in human bone. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1997; 82:3128-35
17. Eriksen EF, Glerup H. Vitamin D deficiency and aging: implications for general health and osteoporosis. *Biogerontology.* 2002; 3:73-7
18. Bell NH. Vitamin D metabolism, aging, and bone loss. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 1995; 80:1051
19. Benhamou CL, Tourliere D, Asselin F. Influence of aging on vitamin D metabolism. *Rev. Rhum. Ed Fr.* 1993; 60:445-49
20. Tsai KS, Wahner HW, Offord KP et al. Effect of aging on vitamin D stores and bone density in women. *Calcif.Tissue Int.* 1987; 40:241-3
21. Shiraki M, Akiguchi I, Ito H et al. Effect of aging on bone mineral contents. Part IV: Normal range and physiological importance of serum vitamin D metabolites and parathyroid hormone (PTH) levels in healthy aged females]. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1985; 22:420-5
22. Tsai KS, Heath H, III, Kumar R et al. Impaired vitamin D metabolism with aging in women. Possible role in pathogenesis of senile osteoporosis. *J.Clin.Invest* 1984; 73:1668-72
23. Riggs BL, Nelson KI. Effect of long term treatment with calcitriol on calcium absorption and mineral metabolism in postmenopausal osteoporosis. *J.Clin. Endocrinol. Metab* 1985; 61:457-61
24. Slovik DM, Adams JS, Neer RM et al. Deficient production of 1,25-dihydroxyvitamin D in elderly osteoporotic patients. *N.Engl.J.Med.* 1981; 305:372-4
25. Kinyamu HK, Gallagher JC, Petranick KM et al. Effect of parathyroid hormone (hPTH[1-34]) infusion on serum 1,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone in normal women. *J.Bone Miner.Res.* 1996; 11:1400-5
26. Aleksi S, De Martino MU, Ilias I et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: from basic mechanisms to clinical aspects. *Neuroimmunomodulation.* 2005; 12:1-19
27. Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A et al. Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2004; 34:593-98
28. Compston J. Glucocorticoid-induced osteoporosis. 2003; *Horm. Res.* 60 Suppl 3:77-9
29. Steinbuch M, Youket TE, Cohen S. Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos.Int.* 2004; 15:323-8
30. Sivagurunathan S, Muir MM, Brennan TC et al. Influence of glucocorticoids on human osteoclast generation and activity. *J. Bone Miner.Res.* 2005; 20:390-8
31. Ton FN, Gunawardene SC et al. Effects of low-dose prednisone on bone metabolism. *J.Bone Miner.Res.* 2005; 20:464-70
32. Zalavras C, Shah S, Birnbaum MJ et al. Role of apoptosis in glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Crit*

- Rev.Eukaryot. Gene Expr.* 2003; 13:221-35
33. Ishida Y, Heersche JN. Glucocorticoid-induced osteoporosis: both in vivo and in vitro concentrations of glucocorticoids higher than physiological levels attenuate osteoblast differentiation. *J.Bone Miner.Res.* 1998; 13:1822-6
  34. Ammann P. Determining factors of bone mechanical resistance. *Therapie* 2003; 58:403-7
  35. Yang J, Pham SM, Crabbe DL. High-resolution Micro-CT evaluation of mid- to long-term effects of estrogen deficiency on rat trabecular bone. *Acad.Radiol.* 2003; 10:1153-8
  36. Ammann P, Rizzoli R. Bone strength and its determinants. *Osteoporos.Int.* 2003; 14:S13-S18
  37. Newitt DC, Majumdar S, van Rietbergen B et al. In vivo assessment of architecture and micro-finite element analysis derived indices of mechanical properties of trabecular bone in the radius. *Osteoporos.Int.* 2002; 13:6-17
  38. Cortet B, Dubois P, Boutry N et al. Computed tomography image analysis of the calcaneus in male osteoporosis. *Osteoporos.Int.* 2002; 13:33-41
  39. Audran M, Chappard D, Legrand E et al. Bone microarchitecture and bone fragility in men: DXA and histomorphometry in humans and in the orchidectomized rat model. *Calcif.Tissue Int.*2001; 69:214-7
  40. Chavassieux P, Meunier PJ. Histomorphometric approach of bone loss in men. *Calcif.Tissue Int.* 2001; 69:209-13
  41. Pothuaud L, Porion P, Lespessailles E et al. A new method for three-dimensional skeleton graph analysis of porous media: application to trabecular bone microarchitecture. *J.Microsc.* 2000; 199:149-61
  42. Legrand E, Chappard D, Basle MF et al. Evaluation of trabecular microarchitecture. Prospects for predicting the risk of osteoporosis and fracture. *Rev. Rhum. Engl. Ed* 1999; 66:543-7
  43. Reginster JY (1999) Treatment of osteoporosis: where are we and where are we going to. *Morphologie.* 83:41-5
  44. Legrand E, Chappard D, Pascaretti C et al. Trabecular bone microarchitecture and male osteoporosis]. *Morphologie.* 1999; 83:35-40
  45. Jilka RL. Biology of the basic multicellular unit and the pathophysiology of osteoporosis. *Med.Pediatr.Oncol.* 2003; 41:182-5
  46. Seeman E. The structural and biomechanical basis of the gain and loss of bone strength in women and men. *Endocrinol.Metab Clin.North Am.* 2003; 32:25-38
  47. Parfitt AM. Bone remodeling, normal and abnormal: a biological basis for the understanding of cancer-related bone disease and its treatment. *Can. J. Oncol.* 5 Suppl 1995; 1:1-10
  48. Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J.Cell Biochem.* 1994; 55:273-86
  49. Quinn JM, Gillespie MT. Modulation of osteoclast formation. *Biochem.Biophys.Res.Commun.* 2005; 328:739-45
  50. Kukita T, Kukita A. Osteoclast differentiation antigen. *Histol. Histopathol.* 1996; 1:821-30
  51. Suda T, Udagawa N, Nakamura I et al. Modulation of osteoclast differentiation by local factors. *Bone* 1995; 17:87S-91S
  52. Suda T, Takahashi N. Origin of osteoclasts and the role of osteoblasts in osteoclast differentiation. *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1991; 65:261-70
  53. Roodman GD. Osteoclast differentiation. *Crit Rev.Oral Biol.Med.* 1991; 2:389-409
  54. Loutit JF, Nisbet NW. The origin of osteoclasts. *Immunobiology* 1982; 161:193-203
  55. Dominici M, Pritchard C, Garlits JE et al. Hematopoietic cells and osteoblasts are derived from a common marrow progenitor after bone marrow transplantation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 2004; 101:11761-66
  56. Huang L, Teng XY, Cheng YY et al. Expression of preosteoblast markers and *Cbfa-1* and *Osterix* gene transcripts in stromal tumour cells of giant cell tumour of bone. *Bone* 2004; 34:393-401
  57. Gololobov VG, Deev RV. Stromal stem cells and osteoblastic cellular differon. *Morfologija* 2003;123:9-19
  58. Coen G. Leptin and bone metabolism. *J.Nephrol.* 2004; 17:187-9
  59. Thomas T. The complex effects of leptin on bone metabolism through multiple pathways. *Curr.Opin.Pharmacol.* 2004; 4:295-300
  60. Elefteriou F, Karsenty G. Bone mass regulation by leptin: a hypothalamic control of bone formation]. *Pathol.Biol.(Paris)* 2004; 52:148-53
  61. Di Monaco M, Vallero F, Di Monaco R et al. Fat body mass, leptin and femur bone mineral density in hip-fractured women. *J.Endocrinol.Invest* 2003; 26:1180-5
  62. Elefteriou F, Takeda S, Ebihara K et al. Serum leptin level is a regulator of bone mass. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* 2004; 101:3258-63
  63. Papadopoulou F, Krassas GE, Kalothetou C et al. Serum leptin values in relation to bone density and growth hormone-insulin like growth factors axis in healthy men. *Arch.Androl* 2004; 50:97-103
  64. Zhong N, Wu XP, Xu ZR et al. Relationship of serum leptin with age, body weight, body mass index, and bone mineral density in healthy mainland Chinese women. *Clin. Chim. Acta* 2005; 351:161-8
  65. Bini V, Iglu BG, Papi F et al. Relationships of serum leptin levels with biochemical markers of bone turnover and with growth factors in normal weight and overweight children. *Horm.Res.* 2004; 61:170-5
  66. Takeda S. Central control of bone remodeling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2005; 328:697-9
  67. Baldock PA, Sainsbury A, Couzens M et al. Hypothalamic Y2 receptors regulate bone formation. *J.Clin.Invest* 2002; 109:915-21
  68. Ducy P, Amling M, Takeda S et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100:197-207
  69. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J.Bone Miner.Res.* 2002; 17:200-9
  70. Reid IR, Comish J. Direct actions of leptin on bone remodeling. *Calcif. Tissue Int.* 2004; 74:313-6
  71. Steppan CM, Crawford DT, Chidsey-Frink KL et al. Leptin is a potent stimulator of bone growth in ob/ob mice. *Regul.Pept.*

- 2000; 92:73-8
72. McCully KS. Homocystine, atherosclerosis and thrombosis: implications for oral contraceptive users. *Am.J.Clin.Nutr.* 1975; 28:542-9
  73. Huang XM, Zhang YY, Yu ZS et al. Early arterial atherosclerosis and level of plasma homocysteine in simply obese children. *Zhonghua Er.Ke.Za Zhi.* 2005; 43:192-5
  74. Jolda-Mydlowska B. Homocysteine as the factor of atherosclerosis risk. *Pol.Merkuriusz.Lek.* 2004; 16:480-3
  75. Leskinen Y, Lehtimaki T, Loimaala A et al. Homocysteine and carotid atherosclerosis in chronic renal failure--the confounding effect of renal function. *Atherosclerosis* 2004; 175:315-23
  76. Kobori Y, Tanaka N, Matsuoka O et al. Influence of serum homocysteine level on coronary atherosclerosis in Japanese. *J.Cardiol.* 2004; 43:223-9
  77. Syvanne M, Whittall RA, Turpeinen U et al. Serum homocysteine concentrations, gemfibrozil treatment, and progression of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2004; 172:267-72
  78. Fernandez-Miranda C, Paz M, Aranda JL et al. Homocysteine and progression of carotid atherosclerosis in patients with coronary disease. *Med.Clin.(Barc.)* 2003; 121:561-4
  79. Zhong BY, Chen Y, Ma JH. Clinical significance of plasma homocysteine in the coronary atherosclerosis patients. *Zhejiang.Da.Xue.Xue.Bao.Yi.Xue.Ban.* 2002; 31:344-6
  80. Adachi H, Hirai Y, Fujiura Y, Matsuoka H et al. Plasma homocysteine levels and atherosclerosis in Japan: epidemiological study by use of carotid ultrasonography. *Stroke* 2002; 33:2177-81
  81. Brattstrom LE, Hultberg BL, Hardebo JE. Folic acid responsive postmenopausal homocysteinemia. *Metabolism* 1985; 34:1073-7
  82. McLean RR, Jacques PF, Selhub J et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N.Engl.J.Med.* 2004; 350:2042-9
  83. van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N.Engl.J.Med.* 2004; 350:2033-41
  84. Bode MK, Laitinen P, Risteli J et al. Atherosclerosis, type 1 collagen cross-linking and homocysteine. *Atherosclerosis* 2000; 152:531-2