

L'IMPIEGO DEL LABORATORIO NELLA VALUTAZIONE DELLA PAZIENTE OSTEOPOROTICA

Salvatore Minisola

Dipartimento di Scienze Cliniche – Università degli Studi di Roma “La Sapienza”

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Salvatore Minisola

Dipartimento di Scienze Cliniche – Università degli Studi di Roma “La Sapienza”

Via del Policlinico 155

tel: +39-06-49978388; fax: +39-06-49970524; e-mail: salvatore.minisola@uniroma1.it

ABSTRACT

The history, physical and routine biochemical profile is very helpful in the evaluation of a woman with the suspicion of or with osteoporosis. Of particular importance in the history is the search of nutritional, environmental, social, medical or pharmacological factors that might contribute to bone loss. Physical examination is important in disclosing clinical signs of genetic or acquired disorders. Routine laboratory tests should include few exams that can exclude other metabolic bone disease of some forms of secondary osteoporosis. The choice of more focused laboratory tests should be designed to uncover other factors that can contribute to the aetiology of bone fragility.

Key words: *Laboratory tests, biochemical markers*

RIASSUNTO

La paziente con il sospetto diagnostico di osteoporosi deve essere attentamente valutata, mediante una accurata anamnesi, l'esame obiettivo ed una valutazione biochimica. Attraverso l'anamnesi vanno ricercati quei fattori causali che possono aver contribuito o determinato la rarefazione del tessuto scheletrico. L'esame fisico è essenziale per cogliere i segni clinici di alcune malattie genetiche o di alcune forme di osteoporosi secondaria. È importante richiedere inizialmente pochi esami di laboratorio per escludere la possibile coesistenza di altre malattie metaboliche dello scheletro o di alcune malattie che causano rarefazione del tessuto scheletrico. Esami di approfondimento dovranno essere richiesti sulla base dei risultati ottenuti o in situazioni cliniche particolari.

Parole chiave: *Analisi biochimiche, marker del turnover*

INTRODUZIONE

La valutazione ematochimica del paziente che giunge alla nostra osservazione con il sospetto o con la diagnosi di osteoporosi rappresenta uno stadio obbligatorio e fondamentale per il corretto inquadramento diagnostico e per una valutazione metabolica del malato; questa fase dovrebbe far seguito all'anamnesi e precedere la misurazione della densità minerale scheletrica.

Nella Tabella I sono indicate le indagini biochimiche indispensabili per la valutazione iniziale del malato. Nella maggior parte dei casi questi esami risulteranno nei limiti della norma, poiché non esiste alcuna anomalia biochimica tipica dell'osteoporosi primitiva. Può essere utile la raccolta urinaria nelle 24 ore per la determinazione della calciuria, questa ha essenzialmente lo scopo di individuare le cause di osteoporosi che si accompagnano ad aumentata escrezione urinaria dello ione (soprattutto nel sesso maschile), ovvero ad identificare un ridotto apporto o assorbimento, sia di calcio che di vitamina D, che possono essere sospettati in base al riscontro di ipocalciuria. Tuttavia, in una percentuale di pazienti compresa tra il 5 ed il 50% è possibile rilevare alcune anomalie

TABELLA I. Indagini biochimiche da richiedere nella valutazione iniziale del paziente con sospetta o accertata osteoporosi

Velocità di eritrosedimentazione
Emocromo completo
Protidemia con elettroforesi
Calcemia
Fosforemia
Fosfatasi alcalina totale
Creatininemia
Calciuria 24 ore

biochimiche; questa ampia variabilità di valori è da ricollegare alle differenti modalità di selezione delle casistiche riportate in letteratura, che includono soggetti non omogenei per sesso, età, ecc. Tale riscontro deve far sorgere il sospetto della presenza o coesistenza di

altre malattie metaboliche scheletriche che giustificano l'esecuzione di indagini più specifiche (Tabella II). Ad esempio, il riscontro

TABELLA II. Principali esami di approfondimento utili in pazienti selezionati

Esame	Condizione clinica
Calcio ionizzato	<ul style="list-style-type: none"> • Disproteidemia • calcemia totale > norma
Paratormone sierico	Ipercalcemia
25-idrossivitamina D sierica	osteomalacia nutrizionale
Ormoni specifici	<ul style="list-style-type: none"> • ipertiroidismo → TSH • sindrome o morbo di Cushing → Cortisolemia 24h • ipogonadismo maschile → Testosterone
Anticorpi antigliadina, -endomio e transglutaminasi	morbo celiaco
Immunofissazione proteica, sierica ed urinaria	mieloma multiplo
Marker specifico e sensibile	<ul style="list-style-type: none"> • compromissione epatica che preclude l'impiego della fosfatasi alcalina totale • $2 < T\text{-score} < 2,5$ → stima della perdita ossea
Agoaspirato midollare	neoplasie ematologiche
Altri	<ul style="list-style-type: none"> • Mastocitosi → triptasi sierica • Emocromatosi → ferritina sierica
Biopsia ossea	----

di una velocità di eritrosedimentazione elevata e di anemizzazione in una paziente che giunge alla nostra osservazione per un crollo vertebrale occasionale, deve far sorgere il sospetto della natura secondaria della lesione scheletrica. Invece, nella paziente anziana, malnutrita e spesso confinata tra le mura domestiche, valori ridotti di calcemia e fosforemia, unitamente ad incremento dei valori di fosfatasi alcalina totale, devono indirizzare verso la diagnosi di insufficienza o carenza di vitamina D; questa ipotesi diagnostica è confortata dal successivo eventuale rilievo di ridotti livelli sierici di paratormone. Infine, nella malata con rilievo occasionale di ipercalcemia si impone il dosaggio della molecola intatta del paratormone al fine di escludere o porre diagnosi di iperparatiroidismo primitivo.

IL RUOLO DEI MARKERS BIOCHIMICI DEL TURNOVER OSSEO

Il rimodellamento osseo è un processo fisiologico che contribuisce a mantenere la competenza meccanica dello scheletro, consente la riparazione delle microfrazioni ed è essenziale per il mantenimento di una normale omeostasi minerale. Nel corso di tale processo gli osteoblasti sintetizzano numerose citochine, peptidi e fattori di crescita che sono poi rilevabili in circolo. La loro concentrazione sierica riflette pertanto l'entità della formazione ossea. I principa-

li markers di formazione ossea sono rappresentati dall'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina, dalla osteocalcina e dai propeptidi carbossi- ed amino-terminali del collagene di tipo I.

Gli osteoclasti, espletando la loro attività di riassorbimento scheletrico, liberano prodotti di degradazione ossea, anche essi immessi in circolo e quindi escreti attraverso il rene. Tra questi sono compresi i peptidi dei legami crociati del collagene e le piridinoline che possono essere determinati nel sangue o nelle urine e le cui rispettive concentrazioni possono essere utilizzate per stimare l'entità del riassorbimento osseo. Nella tabella III sono riportati i principali markers del turnover scheletrico, unitamente alla loro nomenclatura internazionale.

TABELLA III. Markers del turnover scheletrico e loro nomenclatura internazionale

Osteocalcina	OC	Idrossiprolina	Hyp
Fosfatasi alcalina		Idrossilisina	Hyl
Totale	ALP totale	Piridinolina	Pyd
Isoenzima osseo	ALP ossea	Desossipiridinolina	DPD
Propeptidi collagene tipo I		Telopeptidi collagene tipo I	
Aminoterminale	PINP	Aminoterminali	NTX-I
Carbossiterminale	PICP	Carbossiterminali	CTX-I, CTX-MMP*
		Sialoproteina ossea	BSP
		Fosfatasi acida	ACP
		FA** resistente al tartrato	TRACP

* Peptide generato dal trattamento con metalloproteinasi, indicato prima con la sigla ICTP
** FA = fosfatasi acida

I markers di formazione e di riassorbimento dell'osso vengono utilizzati per stimare l'entità del turnover scheletrico, non solo nell'osteoporosi, ma anche nelle altre malattie metaboliche dello scheletro (come per esempio il morbo di Paget) oppure nelle varie patologie in grado di influenzare il rimodellamento osseo (1, 2).

I markers biochimici sono stati impiegati anche per identificare i pazienti che, a causa di un'esaltazione del turnover scheletrico, sono caratterizzati da una maggiore velocità di perdita del tessuto osseo (3). Numerosi studi (4-6) hanno dimostrato che l'entità del turnover osseo, valutata mediante il dosaggio dei marker nel siero e/o nelle urine, aumenta dopo la cessazione della funzione gonadica e rimane elevata con l'avanzare dell'età. Inoltre, nelle donne in menopausa, è stato dimostrato che l'entità del turnover scheletrico correla negativamente con i valori di densità minerale ossea (7). Tuttavia, si deve segnalare come la maggior parte degli studi prospettici, che hanno indagato la relazione tra metabolismo scheletrico ed entità della perdita ossea, sia stata condotta per un periodo di tempo breve; questi studi erano inoltre inficiati dalle limitazioni derivanti dagli errori di precisione delle apparecchiature impiegate (8-12). L'utilità dei markers scheletrici per identificare i soggetti con perdita ossea rapida è stata valutata prospetticamente in un ampio gruppo di donne sane in menopausa nel corso di uno studio longitudinale della durata di 4 anni (3). In media, livelli più elevati dei marker di formazione e distruzione scheletrica sono stati rilevati nelle donne caratterizzate da una perdita più pronunciata di tessuto scheletrico ed una maggiore riduzione della densità minerale ossea (BMD) a livello radiale.

In genere, in studi di popolazione, i markers di riassorbimento

osseo possono essere considerati inidicativi nella predizione del rischio di frattura e di futura perdita ossea. Nelle donne anziane livelli elevati dei markers di riassorbimento osseo possono essere associati ad un incremento del rischio di frattura (5, 13), sebbene i dati presenti in letteratura non siano concordanti. A tal riguardo si deve sottolineare come l'associazione tra i markers di riassorbimento osseo ed il rischio di frattura di femore sia indipendente dai valori di BMD. Tuttavia, l'associazione di un ridotto valore di BMD ed elevati livelli dei markers di riassorbimento osseo, raddoppia il rischio connesso a ciascuno di questi fattori considerati singolarmente (14).

Tuttavia, il valore predittivo dei markers biochimici nella stima della perdita scheletrica nel singolo paziente non è stata ancora confermata (8). La determinazione dei markers biochimici del rimodellamento osseo è inoltre ancora limitata dalla elevata variabilità preanalitica ed analitica, che può superare anche il 25% nel caso dei markers di riassorbimento osseo (13).

I markers possono essere usati per predire e valutare la risposta ai farmaci antiassorbitivi utilizzati nei trial clinici. Alcuni studi prospettici hanno dimostrato una normalizzazione dei markers di formazione e riassorbimento osseo dopo terapia antiassorbitiva (9, 15, 16). Inoltre, sebbene la riduzione dei marker biochimici sembri correlare con un decremento dell'incidenza di fratture vertebrali (16), essa non è necessariamente sempre predittiva della risposta alla terapia. Non è stato ancora sufficientemente stabilito se vi sia una soglia di riduzione del riassorbimento scheletrico (valutato attraverso la misurazione dei markers) al di sotto della

quale non si ottenga un ulteriore beneficio in termini di riduzione del rischio di frattura (16).

CONCLUSIONI

Un incremento dei markers del turnover scheletrico al di sopra dei valori di normalità (range premenopausale per le donne in carenza estrogenica) suggerisce che la paziente sta perdendo osso in modo significativo. In studi di popolazione, particolarmente nelle donne anziane in postmenopausa, i markers del turnover osseo sembrano essere utili per la stima del rischio di frattura. Ulteriori studi che valutino l'incidenza di fratture sono necessari per confermare l'utilità di questi markers nei singoli pazienti. I markers del metabolismo osseo potrebbero avere un ruolo in futuro nel follow-up dell'osteoporosi.

In studi di popolazione, la combinazione di ridotti valori di BMD con elevati livelli dei marker del metabolismo, può fornire un'indicazione superiore rispetto alla singola misura della densitometria ossea o dei marker del turnover da soli.

Attualmente, i markers del turnover scheletrico non dovrebbero essere ancora utilizzati per una valutazione clinica routinaria. Ulteriori studi sono necessari per confermare il loro uso nei singoli pazienti. Tuttavia, con il miglioramento delle tecniche di dosaggio e una migliore comprensione della variabilità biologica, noi riteniamo che diventeranno un'utile aggiunta per la stima del rischio e per il trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Minisola S, Romagnoli E, Scarnecchia L, et al. Serum carboxyterminal propeptide of human type I procollagen in patients with primary hyperparathyroidism: studies in basal conditions and after parathyroid surgery. *Eur J Endocrinol* 1994; 130:587-91
2. Minisola S, Dionisi S, Pacitti MT, et al. Gender differences in serum markers of bone resorption in healthy subjects and patients with disorders affecting bone. *Osteoporos Int* 2002; 13:171-5
3. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, et al. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1614-21
4. Chesnut CH III, Bell NH, Clark GS, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med* 1997; 102:29-37
5. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, et al. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11:337-49
6. Mazzuoli GF, Minisola S, Bianchi G, et al. The effects of oophorectomy on skeletal metabolism. *J Steroid Biochem Molec Biochem* 1990; 37:457-9
7. Garnero P, Dargent-Molina P, Hans D, et al. Do markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurement for the prediction of hip fracture in elderly women? *Osteoporos Int* 1998; 8:563-9
8. Rogers A, Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers as predictors of rates of bone loss after menopause. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1398-404
9. Rosen CJ, Chesnut CH III, Mallinak NJS. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1904-10
10. Keen RW, Nguyen T, Sobnack R, et al. Can biochemical markers predict bone loss at the hip and spine?: a 4-year prospective study of 141 early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1996; 6:399-406
11. Szulc P, Arlot M, Chapuy MC, et al. Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1591-5
12. Eastell R, Robins SP, Colwell T, et al. Evaluation of bone turnover in type I osteoporosis using biochemical markers specific for both bone formation and bone resorption. *Osteoporos Int* 1993; 3:255-60
13. Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH III. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. *Osteoporos Int* 2000; 11:467-80
14. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1531-8
15. Kress BC, Mizrahi IA, Armour KW, et al. Use of bone alkaline phosphatase to monitor alendronate therapy in individual postmenopausal osteoporotic women. *Clin Chem* 1999; 45:1009-17
16. Eastell R, Barton I, Hannon RA, et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J. Bone Miner. Res.* 2003; 18:1051-6