

1 CONVEGNO INTERREGIONALE AME SUD MATERA

OSTEOPOROSI SECONDARIE AD ENDOCRINOPATIE

ANTONIO MICELI
RESPONSABILE SSD ENDOCRINOLOGIA
AZIENDA PAPARDO-PIEMONTE MESSINA

CLASSIFICAZIONE

- **PRIMITIVA** TIPO 1 (POST-MENOPAUSALE)
TIPO 2 (INVOLUTIVA O SENILE)
95 % DEI CASI
- **SECONDARIA** A PROCESSI EXTRASCHELETRICI
(IPERCORTISURRENALISMO,IPERTIROIDISMO,
GRAVI EPATOPATIE,IPERPARATIROIDISMO,
FARMACI, IMMOBILIZZAZIONE, ARTRITE
REUMATOIDE, MALASSORBIMENTO ECC.)
< del 5 % DEI CASI

OSTEOPOROSI SECONDARIA

QUADRO DI FRAGILITA' OSSEA CHE SI ACCOMPAGNA A MALATTIE SISTEMICHE, ENDOCRINE, O AD USO POTRATTO DI FARMACI.

- DONNE IN ETA' FERTILE : 30- 50% DEI CASI DI OSTEOPOROSI
- DONNE IN POST MENOPAUSA: 10-20%
- UOMINI : 30-60%

JAMA 285,785,2001

OSTEOPOROSI SECONDARIE

- Da endocrinopatie

- M. Di Cushing
- Iperteroidismo
- Ipogonadismo
- Iperparatiroidismo
- Iperprolattinemia
- Acromegalia
- Diabete mellito

- Da malnutrizione

- Da patologie gastro-intestinali

- Da malattie infiammatorie croniche

- Da malattie con acidosi

- Insufficienza respiratoria cronica
- Insufficienza renale cronica

- Da emopatie

- Mieloma, leucosi, talassemia

- Malattie del connettivo

- Da farmaci

- Varie

Osteoporosi Secondaria

La Diagnosi

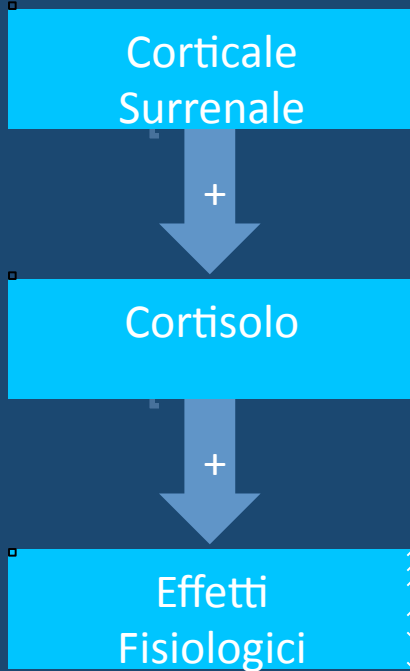
- Soggetti in giovane età
- Malattia rapidamente ingravescente
- Fratture da fragilità, ricorrente o in sede atipica.

Osteoporosi ed Ipercortisolismo

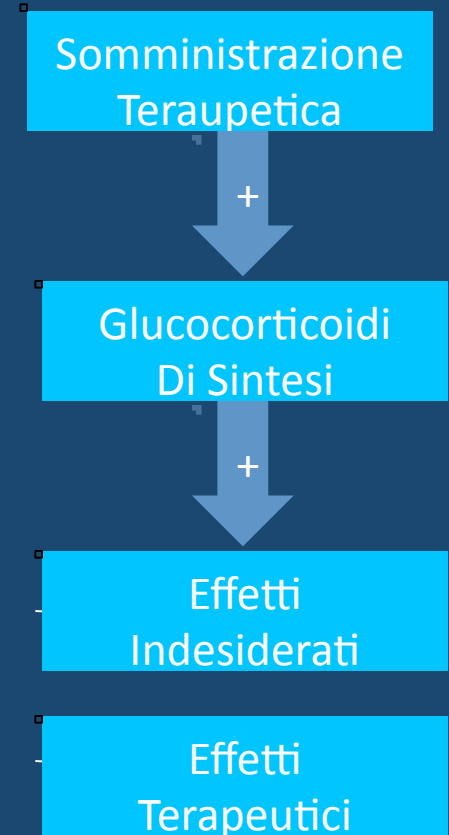
Sindrome di Cushing : condizione caratterizzata da **eccesso di glucocorticoidi** conseguente all'eccessiva produzione surrenalica per causa primitiva o per l'eccessiva produzione di ACTH da tumore ipofisario od altro tumore(8-10 casi per milione).

- Malattia di Cushing: condizione dovuta all'ipersecrezione di ACTH da adenoma o ipersecrezione di CRH.

Glucocorticoidi: Generalità



- > Metabolismo
- > S.N.C.
- > Equilibrio I-E
- > Sist. Cardio Vasc.
- > Eff. Antiinfiammatorio
- > Eff. Immunosoppressivo



Osteoporosi da Glucocorticoidi

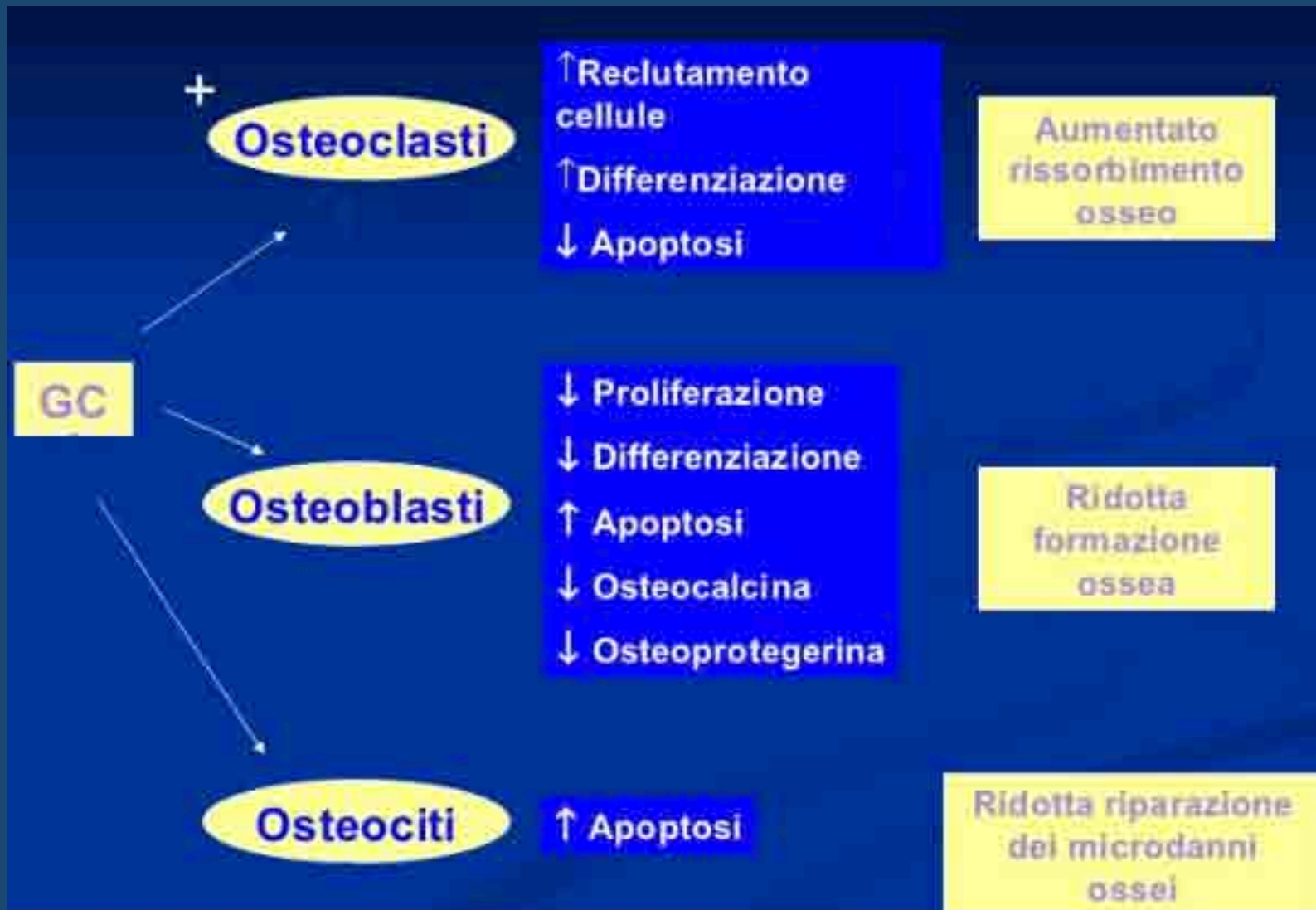
Forma più frequente e comune di osteoporosi secondaria con incidenza del 30 – 50% indipendentemente da sesso ed età (comprensiva delle forme esogene da assunzione di cortisonici)

Effetto dose dipendente .

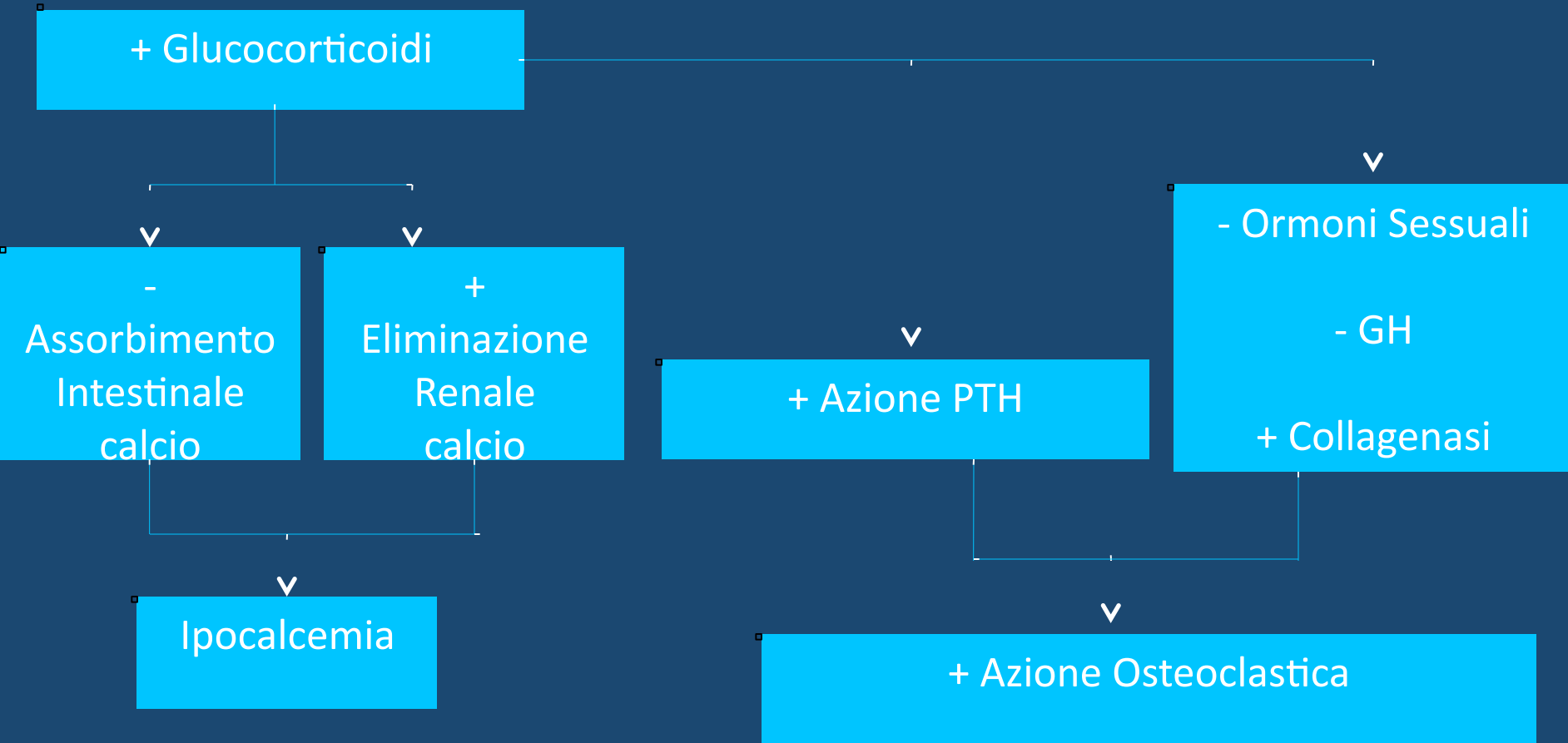
Aumento del rischio fratturativo già dopo 3 mesi di terapia.

Reid IR .J Clin Densitom 1:65-73,1998

Effetti diretti del Glucocorticoide sulle cellule ossee



Glucocorticoidi e Metabolismo Osseo Effetti Indiretti



Shaker JL. Endocrinol Metab Clin Norh Am. 2005 34(2):341-56

Manelli F, Trends Endocrinol Metab 2000, 11(3):79_85

Osteoporosi da Glucocorticoidi

Riducono la massa ossea in due fasi :

Eccessivo riassorbimento (7 – 10 giorni)

apoptosi osteoclasti \downarrow (RANKL \uparrow , OPG \downarrow)

Inadeguata formazione (fase lenta)

apoptosi osteoblasti/osteociti \uparrow (Wnt/ β – catenina \downarrow)

Osteoporosi da Glucocorticoidi

- Inizio precoce della perdita ossea nei primi mesi (5-15%) con BMD ridotta del 40-60 % .
- Più colpito è l'osso trabecolare(presenti fratture vertebrali e costali nel 15-65% dei casi di S. di Cushing,può precedere di 2 anni la diagnosi)
- Riduzione drastica del rischio fratturativo dopo intervento chirurgico o sospensione del farmaco.
- Normalizzazione della BMD a lungo termine.

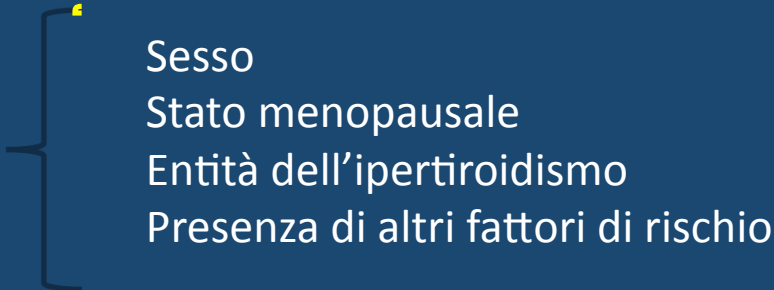
Osteoporosi da Ipertiroidismo

Un eccesso degli ormoni tiroidei (esogeni o endogeno) in età giovanile accelera la crescita e promuove la maturazione scheletrica.

Nell'adulto causa un accelerato rimodellamento osseo con effetto prevalente sul riassorbimento(maggiore stimolazione dell'attività osteoclastica).

Riduzione della densità minerale ossea con aumentato rischio di frattura .

Effetto sull'osso



- Sesso
- Stato menopausale
- Entità dell'ipertiroidismo
- Presenza di altri fattori di rischio

Osteoporosi ed Ipertiroidismo

Ipertiroidismo in premenopausa – 10% BMD

Ipertiroidismo in postmenopausa -30% BMD

Maggiormente interessato è l'osso trabecolare.

La compromissione della massa ossea è parzialmente reversibile con il ripristino di uno stato eutiroidico.

Osteoporosi ed ipertiroidismo subclinico

Da terapia soppressiva con levo-tiroxina nei
carcinomi differenziati della tiroide

Da malattie tiroidee (noduli autonomi, fase
iniziale della tiroidite, M. di Basedow,
ipertiroidismo da iodio)

Osteoporosi da Iper-tiroidismo Subclinico

Rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza di osteoporosi principalmente in donne in post menopausa.

Non è associato a riduzione della massa ossea in donne in pre menopausa.

Ridotta BMD e maggiore rischio di fratture vertebrali e femorali di 2 volte in donne in post menopausa TSH $\leq 0,1$ mIU/ml

I livelli dei marcatori di rimodellamento osseo aumentano e correlano negativamente con i valori di TSH

Effetto sull'osso dipendente da	dose di tiroxina durata del trattamento età pregresso ipertiroidismo stato menopausale
---------------------------------	--

Biondi, Endocrinology and Metabolism 2012 ,431-446

Tuttle R., Annual Meeting American Thyroid Association ,2013

Osteoporosi ed Ipogonadismo Maschile

Congenite : S. Klinefelter, S. Kallaman

Acquisite : Orchite, Emocromatosi,
Ipogonadismo ipogonadotropo.

Osteoporosi ed Ipogonadismo Maschile

E' causa frequente di osteoporosi secondaria.

In epoca pre puberale compromesso il picco di massa ossea con maggiore rischio di frattura nell'età adulta.

Compromessa la neoapposizione ossea corticale periostale ed endostale.

In epoca post puberale la perdita di BMD è maggiore a livello trabecolare con assottigliamento delle trabecole ossee.

Riggs BL.J Bone Miner Res .2008,23:205-214

Orwoll E. j Clin Endocrinol Metab. 2006 91:1336-1344

Osteoporosi ed Ipogonadismo

- L'azione degli androgeni sull'osso si esercita principalmente grazie alla loro conversione in estrogeni (aromatasi).
- 85% degli estrogeni circolanti dell'uomo derivano dall'aromizzazione periferica del testosterone
- Bassi livelli di estradiolo sono correlabili ad aumentato rischio di frattura del femore, mentre ciò non si verifica per bassi livelli di testosterone.
- Ridotti livelli di enzima aromatasi correlano con ridotta BMD nell'uomo con testosterone normale.

Amin S. Am J Med 2006 .199:426-433

Meier C. Arch Intern Med 168:47-54

Osteoporosi da Ipogonadismo Maschile

LOH (late-onset hypogonadism) è associato con la perdita di massa ossea per aumento di SHBG e riduzione del Testosterone.

Trattamento sostitutivo (se istaurato precocemente) può normalizzare e mantenere la BMD.

Correlazione diretta tra la BMD e la durata della terapia sostitutiva.

Correlazione inversa della BMD con l'età di inizio della terapia sostitutiva.

Osteoporosi da Ipogonadismo Femminile

Sindrome di Turner (incidenza 1/2500) caratterizzata dall'insufficiente produzione di estrogeni.

Compromesso il picco di massa ossea rispetto ai soggetti di controllo.

BMD ridotta dal 19 al 27% rispetto alla popolazione di controllo.

Miglioramento della BMD con terapia sostitutiva estrogenica, senza tornare ai valori di normalità.

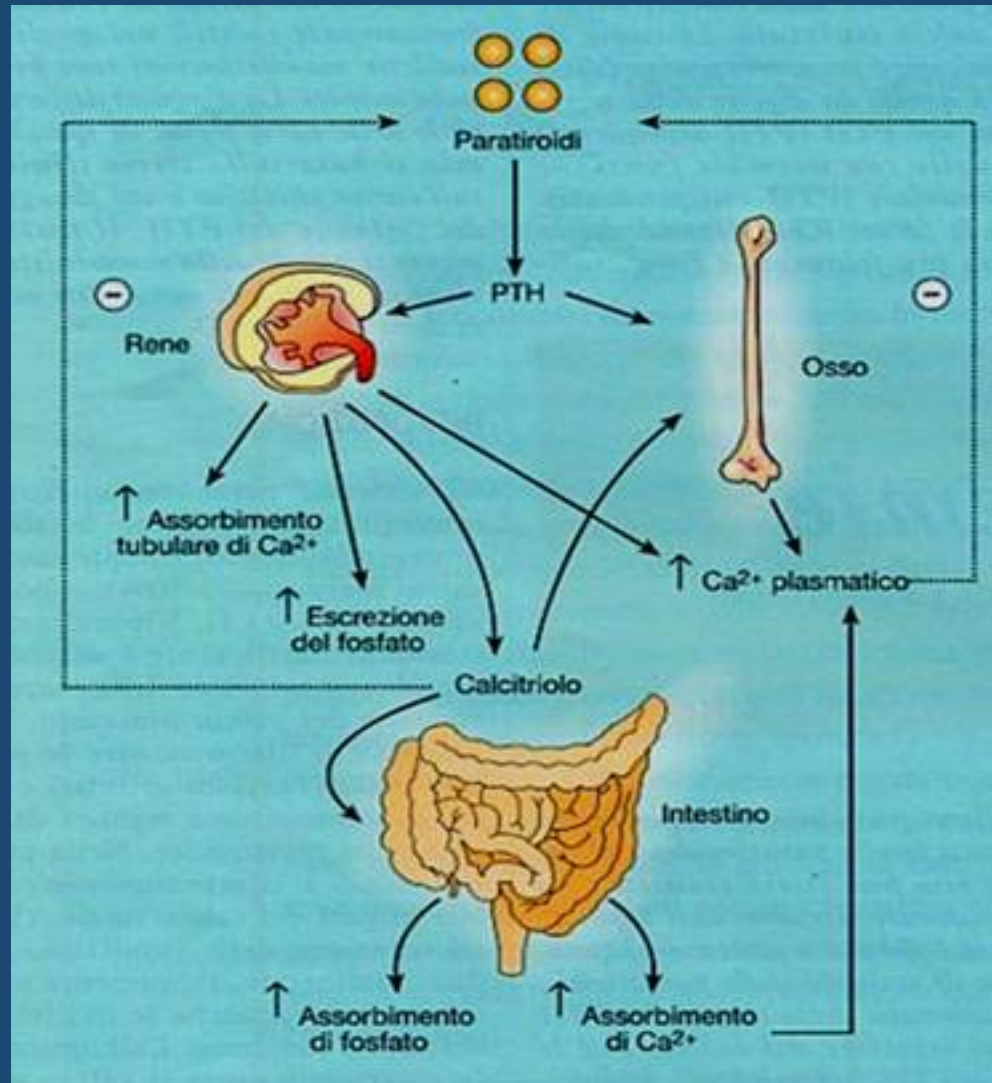
Osteoporosi da Iperparatiroidismo

Primario: Adenoma, iperplasia delle paratiroidi

Secondario: Ipocalcemia cronica da malattie gastrointestinali e renali croniche

Terziario: da trapianto d'organo

Azione Biologiche del Paratormone



Iperparatiroidismo

manifestazioni cliniche

- Nefrolitiasi
- Nefrocalcinosi
- Osteite fibrosa – cistica
- Ridotta mineralizzazione ossea a livello dell'osso corticale
- Rischio di frattura non dimostrato nelle forme lievi e aumentato nelle forme severe
- Rapido miglioramento del trofismo osseo dopo trattamento dell'iper PTH primario.

Iperparatiroidismo Primitivo

Rapido incremento della densità minerale già nei primi mesi, che resta continuo e progressivo nel tempo.

Recupero del 10 – 12% della BMD nei primi anni e prosegue nei successivi 10 anni nei siti ricchi di osseo corticale.

Normalizzazione del rischio di frattura ad 1 anno.

Osteoporosi da Iperprolattinemia

Determinante per lo sviluppo dell'osteoporosi è la carenza estrogenica i cui livelli sierici risultano correlati con la BMD.

La durata dell'iperprolattinemia è inversamente correlata ai valori mineralometrici.

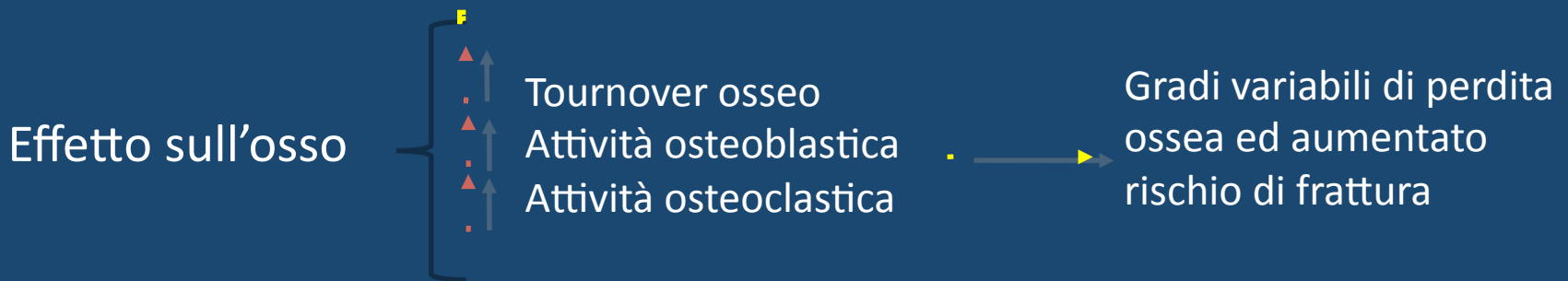
Donne con oligomenorrea o cicli normali i valori di BMD risultano più elevati rispetto a donne amenorroiche.

La terapia con dopamino agonisti ripristina di solito i cicli e migliora la BMD.

Osteoporosi da Acromegalia

Per il 90% da adenoma ipofisario.

Incidenza di 3 – 4 nuovi casi/1000000/anno.



La perdita di massa ossea si realizza pressoché a livello dei siti di osso trabecolare.

Aumentata prevalenza di fratture vertebrali in popolazione maschile e donne in post menopausa correlata alla durata della malattia attiva, con i livelli sierici di IGF1, ma non con la BMD.

I livelli di GH e di IGF1 correlano con i livelli dei marcatori di riassorbimento osseo.

Osteoporosi da Acromegalia

Nell'acromegalia attiva si ha un aumento di:

- PTH
- $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$
- Ca
- P

Soggetti eugonadici conservano o aumentano la massa ossea.

Soggetti ipogonadici o con pregresso ipogonadismo la massa ossea è ridotta.

Linee guida della *Pituitary Society* e dell'*European Neuroendocrine Association* suggeriscono di eseguire la BMD in acromegalici ipogonadici ed in acromegalici in postmenopausa.

La terapia con pegvisomant, antagonista del GH, determina una prolungata normalizzazione del rimodellamento osseo.

Osteoporosi e Diabete Tipo II

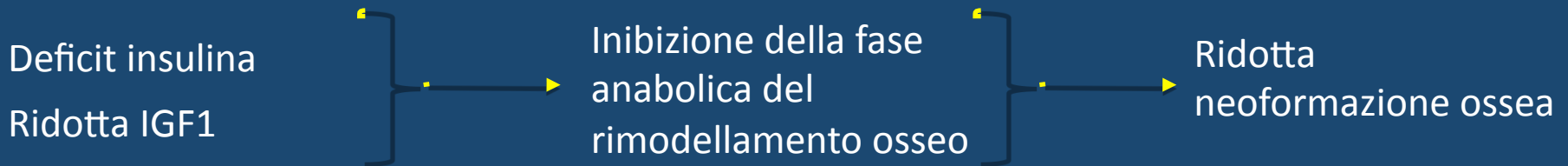
- Normale o aumentata BMD con rischio di frattura aumentato.
- Studio SOF (Study of osteoporotic Fractures): rischio relativo doppio di fratture di piede e di omero prossimale
- Studio WHI-OS (Women's Health Study Observational Study) : rischio fratturativo aumentato del
46% per fratture pelviche e femore.
30% per fratture di piede e colonna.

Osteoporosi e Diabete Tipo II

- Il paradosso dell'aumentato rischio di frattura con normale-aumentata BMD si può spiegare con possibili alterazioni della resistenza e della qualità dell'osso non evidenziabili dalla misurazione della BMD che nascondono una fragilità ossea che predispone a fratture in specifiche localizzazioni ossee.

Osteoporosi da Diabete Mellito Tipo I

Patogenesi multifattoriale:



Iperglicemia, Fattori infiammatori locali, Deficit di Vit.D , Glicosilazione non enzimatica del collagene tipo I.

Correlazione diretta con l'epoca di insorgenza della malattia diabetica.

Modesta riduzione della BMD ma aumento notevole del rischio di frattura femorale.

Normalizzazione dei marcatori di rimodellamento osseo con miglioramento della massa ossea nei soggetti con corretto trattamento insulinico e con adeguato controllo metabolico della malattia.

Liu E. Diabetes Care 2003; 26:2365-69

Nicodemus KK. Diabetets Care 2001; 25:1192-7

CONCLUSIONI

- Nella maggior parte dei casi la perdita di massa ossea è reversibile con il ripristino dello stato euendocrino del soggetto, ma quando la perdita di massa ossea si verifica nel periodo di acquisizione del picco di massa ossea la malattia avrà definitivamente compromesso la struttura ossea finale del soggetto.

GRAZIE
PER LA VOSTRA ATTENZIONE