

CAPITOLUL 2:

PATOGENIA OSTEOPOROZEI PRIMARE

Dr. Cristina Capatina, medic primar endocrinolog, doctor in stiinte medicale, Institutul National de Endocrinologie "C.I.Parhon"; asistent universitar, catedra Endocrinologie I "C.I.Parhon" / UMF "Carol Davila"

2.1 Osteoporoza tip I -postmenopauză

2.2 Osteoporoza tip II-de vârstă

Dacă în definiția OMS din 1990, osteoporoza era definită ca o afecțiune sistemică a scheletului caracterizată prin scăderea masei osoase însoțită de deteriorarea arhitecturii osoase având ca rezultat creșterea fragilității osoase și a susceptibilității la fractură, mai recent osteoporoza a fost redefinită ca o afecțiune scheletală caracterizată prin scăderea rezistenței osoase și risc crescut de fractură.

Aceste redefiniții subliniază faptul că, deși densitatea minerală osoasă scăzută a osului (a cărei evaluare este actualmente folosită exclusiv pentru diagnosticul pozitiv de osteoporoză prin tehnica osteodensitometriei) este un element esențial în rezistența osoasă și riscul de fractură, totuși el nu este singular.

Definiția practică de lucru a osteoporozei la femeile postmenopauză (grupul populațional cel mai afectat) utilizează măsurarea densității minerale osoase (DMO) și compararea acesteia cu DMO a femeilor tinere premenopauzale cu calcularea deviațiilor standard și exprimarea rezultatului sub forma scorului T. Un scor T sub -2.5 DS definește osteoporoza postmenopauză. Osteopenia se definește ca un scor T între -1 și -2.5 DS.

Aceste criterii nu sunt concepute pentru a fi utilizate la alte grupuri de subiecți (de ex femei premenopauză, bărbați, copii).

Osteoporoza primară este clasificată în

-osteoporoza de tip I (osteoporoza de postmenopauză), cea mai frecventă formă

-osteoporoza de tip II (osteoporoza de vârstă)

2.1 Osteoporoza tip I (postmenopauză)

Osteoporoza tip I (postmenopauză) apare ca rezultat al deficitului estrogenic instalat progresiv pe măsura diminuării funcției ovariene. Procesul începe în perioada perimenopauzala și continuă tot mai accelerat în primii ani după instalarea definitivă a menopauzei. Mecanismul principal incriminat în patogenia osteoporozei de tip I este cel resorbțiv. Lipsa estrogenilor alterează echilibrul unui întreg sistem de citokine cu rol în recrutarea și activarea osteoclastelor, având ca rezultat final creșterea resorbției osoase. Osteoclastogeneza este dependentă de RANK ligand (RANKL) și factorul de stimulare a coloniilor de macrofage M-CSF.

RANKL, produs de către osteoblaste, se leagă de receptorul RANK de pe suprafața precursorilor OC (stimulând diferențierea și capacitatea de resorbție osteoclastică) dar și de osteoprotegerina (OPG) – un receptor solubil care prin legare, împiedică interacțiunea RANK-RANKL.

Și M-CSF are rol în diferențierea, supraviețuirea și activitatea OC, ca și alte citokine: TNF, IL1, IL7. Deficitul estrogenic crește producția TNF și osteoclastogeneza indusă de RANKL.

Scăderea bruscă a concentrației de estrogeni este factorul patogenetic esențial al osteoporozei postmenopauză. Estrogenii au proprietăți antiresorbitive prin scăderea genezei osteoclastelor și, în mai mică măsură, a capacității lor de resorbție.

Deficitul estrogenic crește sinteza de TNF și geneza osteoclastelor prin intermediul RANKL. În mod direct estrogenii stimulează sinteza osteoblastică de osteoprotegerină (OPG) ceea ce ocupă majoritar RANKL făcându-l mai puțin disponibil pentru legare de RANK. Acest mecanism are ca efect final inhibarea diferențierii dar și a activității osteoclastice de resorbție osoasă. Același efect poate fi exercitat și direct prin activarea receptorului estrogenic specific prezent la nivelul osteoclastelor.

Invers, atunci când secreția estrogenică scade, este stimulată sinteza RANKL, acesta se va lega specific de RANK stimulând astfel recrutarea și activitatea osteoclastelor.

În osteoblaste, estrogenii reglează diviziunea celulară și apoptoza, sinteza și mineralizarea matricei osoase, expresia și responsivitatea la factori de creștere specifici. Estrogenii modulează interacțiunea OB-OC producând down-reglarea sintezei de IL6 în OB și astfel scăzând diferențierea precursorilor la OC mature. Estrogenii cresc sinteza OPG în OB ceea ce duce la recrutare crescută a RANKL și disponibilitate mai mică de legare a acestuia de RANK, având drept consecință scăderea diferențierii și activității OC, efect pe care îl exercită și în mod direct, prin legarea de receptorul specific ER de la nivelul OC. În condiții de deficit estrogenic crește sinteza RANKL și legarea lui de receptorul specific RANK astfel încât diferențierea și activitatea OC sunt crescute iar apoptoza este inhibată.

Resorbția osoasă postmenopauzală apare predominant la nivelul oaselor cu componentă trabeculară (vertebre, col femural, radius distal etc) ce dispun de o suprafață de remodelare osoasă mult mai mare. Procesul este în mod particular foarte accelerat în primii 5 ani după menopauză (de exemplu la nivelul coloanei, în acest interval se pierde în medie jumătate din masa osoasă pierdută pe toată durata vieții) ulterior rata resorbției osoase diminuează (cca 0.5%/an comparativ cu cca 3%/an în primii ani) dar procesul este extins la nivelul întregului schelet-vezi figura 2.

2.2 Osteoporoza tip II (de vârstă)

Osteoporoza de tip II apare ca rezultat al procesului general de îmbătrânire și asociază nu doar fragilitate osoasă ci și tulburări de echilibru, scăderea masei și forței musculare (sarcopenie), declin cognitiv- toate impunând un risc marcat crescut de căderi și implicit de fracturi.

La toate aceste fenomene contribuie și deficitul de vitamină D (mult mai prevalent la persoanele vârstnice) care are drept consecință scăderea absorbției intestinale a calciului și hiperparatiroidismul secundar acestuia. În condițiile înaintării în vârstă scade și osteoblastogeneza medulară astfel că procesul de remodelare este dezechilibrat în detrimentul formării de os, cu predominanța resorbției osoase. Efectul important patogenic al hiperparatiroidismului secundar întâlnit frecvent la subiecții vârstnici este subliniat de faptul că administrarea activă de suplimente de calciu la acești subiecți reușește să normalizeze atât concentrația serică a PTH cât și pe cea a markerilor osoși.

Etiologia osteoporozei de vârstă (diagnosticată după vârsta de 70 de ani) este plurifactorială și include:

- deficitul de vitamină D a cărui prevalență crește cu vârsta,
- absorbția intestinală scăzută a calciului,
- hiperparatiroidismul secundar ușor,
- diminuarea genezei osteoblastelor în maduva osoasă în favoarea celulelor liniei adipocitare (astfel, deși remodelarea osoasă este un proces activ la vârstnici, echilibrul remodelării este afectat în defavoarea osteogenezei).

Cu vârsta, concentrația serică a PTH crește la ambele sexe în paralel cu o ușoară creștere a concentrațiilor markerilor osoși. Atât scăderea absorbției intestinale cât și a reabsorbției renale a calciului contribuie la acest efect. Suplimentarea cu calciu readuce la normal valorile PTH și markerilor osoși.

De asemenea, un element etiopatogenic important este masa osoasă maximă atinsă în cursul vieții. Aceasta se atinge între 18-30 de ani, este în mare parte determinată genetic (s-au propus ca gene posibil implicate diverse polimorfisme ale VDR, gena colagenului tip I, a receptorului estrogenic alfa, osteocalcinei, unor interleukine etc)

În același timp, pe măsura înaintării în vârstă crește stresul oxidativ (considerat reponsabil de multe afecțiuni degenerative ce apar cu vârsta) ceea ce poate fi implicat în scăderea progresivă a formării osoase prin stimularea apoptozei osteoblastelor.

Multe din aceste elemente sunt comune osteoporozei postmenopauzale și celei de vârstă. Deficitul de steroizi sexuali care apare cu vârsta la ambele sexe cu siguranță este un factor important și în etiologia osteoporozei de vârstă. Există însă și elemente distincte. Pierderea de masă osoasă legată de vârstă începe încă de la atingerea masei osoase maxime (deci la o vârstă foarte tânără). La femei procesul are rezultate mai pregnante pe de o parte pentru că masa osoasă maximă este mai redusă, pe de alta pentru că procesul de pierdere a masei este masiv accelerat odată cu intrarea în menopauză. La vârste avansate, cele două fenomene se contopesc astfel că indivizii cu vârste foarte înaintate au risc crescut de osteoporoză și fracturi de fragilitate iar acest risc este îndeosebi crescut la rezidenții din centre de îngrijire.

Pierderea masei osoase cu vârsta se adresează în principal osului cortical și se asociază cu creșterea porozității corticale. Se estimează că între menopauză și vârsta de 75 ani o femeie pierde 22% din conținutul mineral (13% prin avansarea în vârstă și 7% prin lipsa estrogenilor). Elementele menționate anterior (legate de aparatul muscular, echilibru etc) contribuie într-o măsură semnificativă. La aceeași valoare a densității minerale osoase (DMO) măsurată prin DXA, riscul de fractură crește semnificativ cu vârsta. Explicația rezidă în faptul că forța musculară scade semnificativ cu vârsta, în paralel cu creșterea incidenței tulburărilor de echilibru și a riscului de cădere și fractură. De altfel, după vârsta de 65 de ani, vârsta devine un predictor mai important al riscului de fractură decât DMO, în algoritmele curente de apreciere a riscului de fractură.

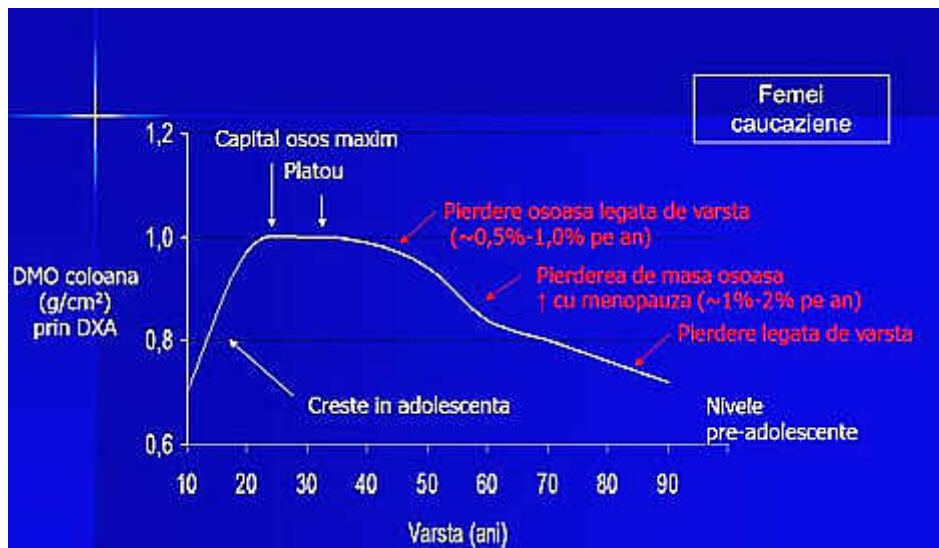


Figura 2. Evoluția masei osoase în cursul vieții la femei (la bărbați aspectul este similar dar nu există pierdere accelerată postmenopausală iar masa osoasă maximă atinsă este mai crescută decât la femei)

Masa osoasă maximă atinsă în cursul vieții

La oricare din cele două forme de osteoporoză primară (ca și la cele secundare) se pot suprapune, pe lângă factorii patogenici majoritar implicați și o serie de factori individuali cu rol modulator (de ex. vârful de masă osoasă atins în perioada achiziției de os, statusul nutrițional, abuzul de tutun sau alcool etc).

Masa osoasă maximă atinsă în cursul vieții este un element central în patogenia oricărei forme de osteoporoză. Aceasta este atinsă în jurul vârstei de 20-30 de ani și este majoritar determinată genetic (există numeroase gene candidat în curs de investigare, se estimează că impactul determinismului genetic este de aproximativ 50-85%). Restul variației masei osoase maxime a unui individ ține de factori individuali – de ex aportul de calciu, greutatea corporală, stilul de viață, momentul instalării pubertății fiziologice (greutatea scăzută, aportul deficitar de calciu, sedentarismul sau pubertatea întârziată reprezentând factori de risc pentru atingerea unei mase osoase maxime reduse).

Înaintarea în vârstă (asociată inevitabil și cu declinul hormonilor gonadali, brusc la femeie, progresiv la bărbat) se asociază cu scăderea masei osoase, musculare, a capacității de efort fizic și cognitiv.

Referințe

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am.J.Med.* **94**, 646-650.2.
2. Pacifici,R. (2008) Postmenopausal Osteoporosis: How the Hormonal Changes of Menopause Cause Bone Loss. In: Osteoporosis (ed. R.Marcus, D.Feldman, & D.Nelson), pp. 1041-1054. Elsevier.
3. Eastell,R. (2011) Osteoporosis. In: *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes* pp. 701-711. Oxford University Press Inc, New York.
4. Bartl,R. & Frisch,B. (2009) Subgroups of osteoporosis. In: *Osteoporosis* (ed. R.Bartl & B.Frisch), pp. 39-44. Springer.
5. Lindsay,R. & Cosman,F. (2001) Osteoporosis. In: *Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism* (ed. Becker K.L.), pp. 623-642. Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia.
6. Almeida,M., Han,L., Martin-Millan,M., Plotkin,L.I., Stewart,S.A., Roberson,P.K., Kousteni,S., O'Brien,C.A., Bellido,T., Parfitt,A.M., Weinstein,R.S., Jilka,R.L., & Manolagas,S.C. (2007) Skeletal involution by age-associated oxidative stress and its acceleration by loss of sex steroids. *J.Biol.Chem.* **282**, 27285-27297.
7. Recker, R., Lappe, J., Davies, K., Heaney,R.(2000)Characterization of perimenopausal bone loss-a prospective study. *J.Bone Miner. Res.* **15**, 1965.