

LAVORO ORIGINALE

Studio longitudinale su artrosi e metabolismo osseo

Longitudinal study on osteoarthritis and bone metabolism

A. Del Puente¹, A. Esposito⁴, A. Carpinelli¹, G. Nutile¹, A. Scognamiglio¹, S. Savastano²,
L. Postiglione³, S. Padula¹, P. Oriente¹

¹Unità di Reumatologia; ²Dipartimento di Endocrinologia e Oncologia clinica e molecolare

³Dipartimento di Biologia e Patologia cellulare e molecolare "Califano", Università "Federico II", Napoli;

⁴Servizio Osteoporosi e Metabolismo Minerale, Ospedale S. Maria della Pietà, Casoria, Napoli

SUMMARY

Objective: *The relationship between Osteoarthritis (OA) and Osteoporosis (OP) is not well defined due to lacking in longitudinal data, mainly regarding correlations between biochemical factors and OA incidence.*

Aim of this paper *was to investigate the predictive value for OA incidence of bone mass variations and of selected biochemical markers in healthy women participating in a population-based longitudinal study carried out in Naples (Italy).*

Subjects and Methods: *High completion rate (85.2%) and statistically adequate sample size were obtained: 139 women (45 to 79 years of age) were examined and follow up visit was performed after two years (24±2 months), following the same protocol. Patients underwent medical examination, questionnaire, anthropometric measurements, blood sampling and urine collection. Bone mineral density (BMD) measurement was performed by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) at the lumbar spine (L1-L4) and femoral neck.*

Radiographs of dorsal and lumbar spine in lateral view were performed at basal and at 24 months visits; a team of three experts scored radiographs using Kellgren and Lawrence grading.

Results: *The score was calculated for two individual radiographic features (narrowing of the joint space, presence of osteophytes) and as a global score. Results show a relevant percentage, 23% up, of subjects presenting both OA and OP. In the cross-sectional study the presence of osteophytosis correlates with anthropometric variables and PTH levels. In the longitudinal study results show a correlation between serum vitamin D and delta score for osteophytosis ($\beta=0.02$ $p<0.05$).*

Conclusions: *Data obtained outline the importance of further studies on the pathogenetic link between OA and bone metabolism.*

Reumatismo, 2003; 55(2):102-107

INTRODUZIONE

Gli studi longitudinali finora effettuati sull'artrosi sono rari e non concordanti tra loro (1-3). Non esistono quindi dati conclusivi sui fattori di rischio di questa patologia, né è stato possibile definirne i parametri umorali utili come fattori predittivi. Ciò ha fatto in modo che restasse non approfondita l'ipotesi sostenuta da autori anglosassoni della esistenza di due forme di presentazione e sviluppo della patologia artrosica: una definita "ipertrofica" caratterizzata da prevalenza dell'osteofitosi, l'altra

"atrofica" caratterizzata dalla riduzione irregolare delle rime articolari e da discopatia (4). Queste due forme con il tempo poi evolverebbero nella forma classica e conclamata di artrosi che presenta entrambi gli aspetti radiografici appena indicati. Recenti dati hanno inoltre suscitato considerevole interesse sul ruolo dell'osso nella patogenesi e nella progressione dell'artrosi (5). In questo contesto, nel presente studio longitudinale, abbiamo quindi valutato l'eventuale esistenza di una relazione tra artrosi e metabolismo osseo.

SOGGETTI E METODI

Scopo di questo lavoro è stato quello di studiare un gruppo di donne dell'area napoletana che costituisce un campione rappresentativo della popolazione

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Antonio Del Puente
Unità di Reumatologia, Università "Federico II"
via Pansini 5, 80131 Napoli
e-mail: delpuent@unina.it

femminile urbana, autosufficiente, tra i 45 e 79 anni. Queste donne sono state esaminate per valutare due componenti radiografiche distinte dell'artrosi: la presenza di osteofitosi e il restringimento dello spazio intervertebrale a livello della colonna dorsale e lombare. La valutazione è stata effettuata mediante il calcolo dello score di impegno secondo il grading definito da Kellegren e Lawrence (6). Il campione in esame deriva da uno studio epidemiologico sulla determinazione della massa ossea nella popolazione dell'area napoletana ed i dettagli della metodologia di selezione e reclutamento sono stati descritti precedentemente (7). La maggior parte degli sforzi è stata rivolta al metodo di reclutamento, per ottenere un gruppo di soggetti rappresentativo della popolazione generale femminile attiva. Ottanta soggetti di età compresa tra i 42 ed i 64 anni sono stati selezionati casualmente tra gli impiegati di un Ente nazionale ed 85 tra i 55 ed i 78 anni tra i residenti di un quartiere di Napoli. Tra questi soggetti 139 sono stati effettivamente reclutati per il presente studio, con una percentuale di completezza del 78,7%. Ciascun soggetto è stato sottoposto a valutazione consistente in più fasi.

Il questionario era formulato in modo da fornire dati comparabili con quelli attesi da uno studio internazionale, patrocinato dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (8). Affidabilità e validità del questionario nella nostra popolazione sono state valutate e descritte in un altro studio (9). Esso comprendeva informazioni socio-demografiche, anamnesi medica, anamnesi farmacologica, dati sullo stile di vita (fumo, caffè, alcolici), indagine sul livello di attività fisica corrente e passata, indagine alimentare, misure antropometriche: peso, altezza, indice di massa corporea (BMI: body mass index), plica tricipitale, plica sottoscapolare, rapporto tra plica tricipitale e plica sottoscapolare, percentuale di grasso corporeo misurato con formule predittive età e sesso specifiche, che usano il valore di peso e altezza (%GC) (10).

Un prelievo ematico, a digiuno, fu effettuato al basale per la valutazione dei seguenti parametri: 25(OH) vitamina D sierica, misurata con uno specifico e sensitivo test immuno-competitivo (Bühlmann Laboratories AG, Postfach, Switzerland); fosfatasi alcalina totale (ALP), calcio e fosforo con metodo colorimetrico (BIOLAB, Castellammare di Stabia, NA, Italy); insulina sierica, beta2-microglobulina, osteocalcina, paratormone intatto, misurati con metodo radioimmunologico (RIA) (RADIM, Pomezia, Rome, Italy); insulin-like growth factor-1 (IGF-1) misurato con metodo IRMA

method (Eurogenetics Italia, Rivoli, Turin, Italy). Raccolta delle seconde urine del mattino, a digiuno, fu effettuata al basale per la valutazione dei seguenti parametri: calcio, creatinina con metodo colorimetrico (Ektahem 500); idrossiprolina. e cAMP (Metra Biosystems Inc., Palo Alto, Calif., USA). I risultati, ove richiesto, sono espressi come rapporto con la creatinina urinaria.

Alla visita basale e a due anni sono state poi effettuate: misurazione, mediante metodica DEXA (Hologic QDR 1000), della densità minerale ossea a livello lombare (L1-L4) e a livello del femore prossimale destro; radiografia della colonna dorsale e lombare nelle proiezioni antero-posteriore e latero-laterale alla visita basale ed a due anni.

La lettura dei radiogrammi per la stadiazione del processo artrosico, è stata effettuata da tre fra gli autori, specialisti reumatologi. È stata effettuata valutazione della presenza di: restringimento dello spazio articolare; osteofiti; sclerosi subcondrale; formazione di cisti (geodi); irregolarità del profilo osseo. Lo score radiografico è stato quindi valutato separatamente per due specifici aspetti della patologia: osteofitosi e riduzione dello spazio intervertebrale (narrowing), secondo il grading definito nell'atlante standard da Kellegren e Lawrence (scala da 0: assenza di lesioni a 4: lesioni di grado severo).

La diagnosi di osteoporosi è stata posta, secondo le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, in presenza di un valore di t-score eguale o inferiore alle 2.5 deviazioni standard.

La diagnosi di artrosi era posta quando lo score radiografico era eguale o superiore a 2 (lesioni diagnostiche, di grado lieve).

L'adesione all'esame di controllo a due anni è stata completa. Nessuna paziente assumeva farmaci che interferivano col metabolismo osseo eccetto sei di esse, la cui esclusione non causava variazioni dei risultati riportati.

L'analisi dei dati è stata eseguita in tre fasi. In primo luogo sono stati analizzati i dati al basale, con la metodica della regressione multipla, considerando, in modelli separati, come variabile dipendente gli score artrosici e come variabili indipendenti i parametri biumorali e da questionario. In secondo luogo è stata analizzata l'associazione fra le due patologie nella popolazione al basale.

Infine è stato analizzato l'aspetto longitudinale, calcolando la variazione dei parametri artrosici nei due anni. Tale delta si è ottenuto sottraendo il valore dello score a due anni meno il valore dello score al basale. Il parametro così ottenuto è stato usato come variabile dipendente in modelli di re-

gressione multipla che includevano come variabili indipendenti i dati ottenuti dalle analisi di laboratorio e da questionario.

RISULTATI

Le caratteristiche dei soggetti esaminati alla visita basale sono riportate in tabella I.

Sono state studiate le correlazioni tra gli score artrosici dei due parametri radiografici in relazione alle variabili bioumorali e da questionario. La valutazione è stata fatta innanzitutto sul campione esaminato basalmente. I risultati ottenuti sono riportati in tabella II e III dove per ciascuna variabile sono riportati i coefficienti di regressione (che nella regressione multipla sono espressi dalla β) e le significatività statistiche. Come si può notare,

Tabella II - Studio basale: Correlazioni degli score di artrosi con le variabili investigate.

Score narrowing		
Variabile	β	p(value)
Età	0.02	0.01
Indice di massa corporea (BMI)	0.03	0.04
Plica scapolare	0.003	0.7
Plica tricipitale	0.01	0.03
Percentuale grasso corporeo	0.02	0.25
Densità minerale ossea collo femore (BMD)	0.58	0.45
IGF-1	0.003	0.14
Calcemia	0.08	0.48
25(OH) vit. D	0.006	0.58
PTH	0.01	0.05
Calcio urinario	0.002	0.17
Alp	0.002	0.26
17 β estradiolo	0.001	0.37
Progesterone	0.13	0.1
Testosterone	0.01	0.25
Pirinolina/creatinina urinaria	0.002	0.2
Deossipiridinolina/creatinina urinaria	0.01	0.28
Insulina	0.18	0.22

Tabella I - Soggetti.

	Media	Deviazione standard
Numero dei pazienti	139	
Età	59.53	(+/- 10.2)
Indice di massa corporea (BMI)	28,06	(+/-5.2)
Score narrowing basale (riduzione altezza disco intervertebrale)	1.14	(+/-0.8)
Score osteofitosi basale	2.07	(+/-0.7)

l'artrosi nella sua manifestazione osteofitotica correla significativamente con i parametri antropometrici e con i livelli di PTH. Nella sua manifestazione

Tabella III - Studio basale. Correlazioni degli score di artrosi con le variabili investigate.

Score osteofitosi		
Variabile	β	p(value)
Età	0.02	0.01
Indice di massa corporea (BMI)	0.03	0.05
Plica scapolare	0.007	0.42
Plica tricipitale	0.01	0.2
Percentuale grasso corporeo	0.03	0.05
Densità minerale ossea collo femore (BMD)	0.99	0.18
IGF-1	0.003	0.22
Calcemia	0.01	0.92
25(OH) vit. D	0.004	0.68
PTH	0.01	0.01
Calcio urinario	0.00	0.62
Alp	0.001	0.50
17 β estradiolo	0.000	0.58
Progesterone	0.03	0.66
Testosterone	0.004	0.64
Pirinolina/creatinina urinaria	0.000	0.78
Deossipiridinolina/creatinina urinaria	0.005	0.64
Insulina	0.25	0.08

Tabella IV - Percentuale di associazione tra osteoporosi e specifici aspetti radiografici dell'artrosi (score ≥ 2)

Osteoporosi lombare e/o femorale	Diagnosi di artrosi sulla base dello score radiografico			
	Osteofitosi		Narrowing	
	Si	No	Si	No
Si	23.60	5.62	11.24	17.98
No	62.92	7.87	39.33	31.46

ne di danno discale, invece, si conservano solo le correlazioni con i dati antropometrici.

È stata quindi studiata l'associazione tra presenza di osteoporosi e diagnosi di artrosi nella popolazione all'esame basale. I dati riportati in tabella IV stratificano i soggetti a seconda della presenza o meno di osteoporosi diagnosticata in almeno un sito di esame (lombare oppure femore prossimale). Nelle colonne i soggetti sono invece divisi a seconda della presenza di artrosi diagnosticata sulla base dello score radiografico per l'osteofitosi e per il narrowing. Come si può notare, oltre il 23% dei soggetti presenta contemporaneamente osteoporosi ed artrosi soprattutto nella sua componente osteofitotica. Nella tabella V vi è analoga stratificazione per presenza di osteoporosi. Nelle colonne i soggetti sono invece divisi a seconda della presenza di artrosi diagnosticata sulla base dello score radiografico globale. Dall'analisi dei dati emer-

Tabella V - Rapporti di frequenza % tra osteoporosi (BMD < 2.5 DS al lombare e al femore) e artrosi (score radiografico globale ≥ 2).

Osteoporosi	Artrosi		
	No	Si	totale
No	a) 8.9	61.8	70.8
	b) 12.7	87.3	
	c) 61.5	72.4	
Si	a) 5.6	23.6	29.2
	b) 19.2	80.7	
	c) 38.5	27.6	
Totale	14.6	85.4	100.0

a) percentuale sul totale dei casi
b) percentuale relativa alla riga
c) percentuale relativa alla colonna

ge che tra i soggetti con osteoporosi ben l'80.7% presenta artrosi, mentre solo l'8.9% della popolazione in questa fascia di età non presenta segni diagnostici di nessuna delle due patologie. Tra i soggetti con artrosi, il 27.6% presenta i criteri per la diagnosi densitometrica di osteoporosi.

È stata quindi valutata la correlazione delle variabili investigate con la variazione longitudinale dei parametri artrosici calcolando il delta dello score osteofitosico e dello score relativo alla riduzione delle altezze discali. Il delta si otteneva sottraendo il valore dello score a due anni meno il valore dello score basale. I dati ottenuti hanno evidenziato le seguenti significatività statistiche: il delta dello score del narrowing non correla con alcuna delle variabili osservate. Al contrario, la velocità con cui si sviluppa la componente osteofitotica correla in maniera statisticamente significativa con l'età (in maniera inversa, $\beta = -0.02$ $p < 0.05$) e, dato particolarmente interessante, con la concentrazione sierica di vitamina D ($\beta = 0.02$ $p < 0.05$).

DISCUSSIONE

Artrosi e osteoporosi sono due patologie ad altissima prevalenza, con un trend crescente e con altissimi costi sociali ed umani (11-14). La comprensione della loro patogenesi è fondamentale, naturalmente, per migliorarne il trattamento. I risultati ottenuti non confermano un'associazione positiva, con significatività statistica, tra osteoartrite e densità minerale ossea sistemica, anche in aree non direttamente coinvolte dal processo artrosico come il collo femore.

A tale riguardo invece, il presente lavoro fornisce una evidenza epidemiologica particolarmente interessante. Stratificando i pazienti a seconda della diagnosi, l'associazione tra osteoartrite e osteoporosi, in un campione di popolazione generale, raggiunge il considerevole valore di oltre il 23% come entità di associazione di tali condizioni patologiche. Molto interessante ci sembra anche l'evidenza, al basale, di una significativa associazione tra gli score di patologia artrosica e indici antropometrici di adiposità come: BMI, percentuale di grasso corporeo e spessore della plica tricipitale. I risultati, infatti, suggeriscono che notevole importanza sembra risiedere non solo nell'entità o nella percentuale del grasso corporeo ma anche nella sua distribuzione. L'entità del grasso periferico, infatti, risulta direttamente correlata al grading di severità della artrosi. Ci sembra interessante notare, a

questo punto, che il tessuto adiposo periferico, nelle donne in post-menopausa resta l'unico sito di sintesi di ormoni ad attività estrogenica. Tali ormoni hanno un dimostrato effetto di stimolo sull'attività degli osteoblasti. L'effetto potrebbe essere mediato da un meccanismo estrogenico, poiché la conversione periferica dell'androstenedione ad estrone nelle cellule del tessuto adiposo è un'importante fonte della attività estrogenica totale circolante dopo la menopausa (15). Tale evidenza, anche se non risulta significativa la correlazione delle concentrazioni sieriche di tali ormoni con l'entità dei processi artrosici, potrebbe rappresentare un interessante legame nella patogenesi delle due malattie. I dati ottenuti confermano la necessaria cautela nell'interpretazione dei valori di densità minerale ossea lombare in pazienti con osteofitosi per la probabilità che questi inducano falsi negativi. In tali soggetti è preferibile effettuare la misurazione della densità ossea in aree non interessate dal processo artrosico. L'insieme dei dati esposti stimola certamente ad approfondire l'ipotesi che l'artrosi primitiva possa rappresentare un disturbo generalizzato dell'osso. Sebbene non esistano chiare evi-

denze su di un aumento generalizzato della densità minerale ossea dei soggetti con artrosi, quest'area di indagine resta come una tra le più promettenti per una migliore comprensione dei processi patogenetici di queste due malattie.

I risultati ottenuti nello studio longitudinale, sono di supporto all'ipotesi che esistono modalità e pattern diversi di presentazione e di sviluppo della patologia artrosica. In particolare il nostro studio evidenzia per la prima volta in letteratura una correlazione diretta tra lo sviluppo della patologia artrosica nella sua manifestazione osteofitosa e parametri del metabolismo osseo di grande importanza, come i livelli sierici di 25(OH) vitamina D ed il PTH.

In particolare la vitamina D ha un ruolo decisivo nell'assorbimento del calcio e nei fenomeni del turnover osseo (16). Il dato di una associazione longitudinale fra l'incidenza di osteofitosi e i livelli di 25(OH) vitamina D ci sembra di rilevante interesse, in quanto apre un intero e nuovo ambito di ricerca, sollecitando ulteriori approfondimenti sul nesso tra patologia cartilaginea, fenomeni di ossificazione dei tessuti molli e metabolismo osseo.

RIASSUNTO

La relazione tra sviluppo dell'artrosi (OA) e livello di mineralizzazione dell'osso è poco nota. Ciò è legato anche alla scarsità di studi longitudinali e di dati sui fattori biumorali correlati con l'incidenza di OA. Ciò ha sostanzialmente impedito anche la valutazione della ipotesi, sostenuta da autori anglosassoni, della esistenza di due patterns della malattia: uno ad impronta iperostotica, caratterizzato principalmente dallo sviluppo di osteofitosi, l'altro cosiddetto "atrofico", caratterizzato principalmente dalla riduzione irregolare delle rime articolari e dalla discopatia. Nel presente lavoro abbiamo studiato un campione di donne dell'area metropolitana di Napoli (età media 57,6 anni) rappresentativo della popolazione femminile urbana autosufficiente tra i 45 e i 79 anni. Il campione è stato seguito per due anni al fine di valutare la evoluzione nel tempo di due distinte caratteristiche radiografiche: presenza di osteofitosi e restringimento dello spazio intervertebrale (narrowing). La radiografia della colonna dorsale e lombare in proiezione laterale è stata eseguita alla visita basale e a 24 mesi, calcolando lo score di impegno secondo il grading definito da Kellgren e Lawrence. Alla visita basale sono stati misurati anche una serie di parametri biumorali e da questionario per la valutazione delle correlazioni con le variazioni degli score radiografici. È stata inoltre valutata la relazione tra evoluzione degli score e densità minerale ossea. Tutte le radiografie sono state esaminate indipendentemente da specialisti ed i risultati controversi risolti dopo discussione di gruppo. La densitometria ossea computerizzata a livello del rachide lombare e femorale è stata eseguita sempre dallo stesso operatore, con densitometria DEXA (Hologic QDR 1000). Alla valutazione basale l'osteofitosi correla con i parametri antropometrici e con i livelli di PTH. Il danno discale, invece, correla solo con i dati antropometrici. Oltre il 23% dei soggetti presenta contemporaneamente osteoporosi ed artrosi soprattutto nella sua componente osteofitosa. È stata quindi valutata la correlazione delle variabili investigate con la variazione longitudinale dei parametri artrosici calcolando il delta score osteofitosi e il delta score narrowing. I dati ottenuti mostrano che quest'ultimo non correla con alcuna delle variabili osservate. Al contrario, la velocità con cui si sviluppa la componente osteofitosa correla in maniera statisticamente significativa con l'età (in maniera inversa) e con la concentrazione sierica di vitamina D. I dati ottenuti sono di supporto alla ipotesi che esistono modalità e pattern diversi di presentazione e di sviluppo della patologia artrosica. In particolare, la evidenza di una correlazione diretta tra sviluppo della patologia nella sua manifestazione osteofitosa e livelli sierici di vitamina D sollecita ulteriori approfondimenti sul nesso tra patologia cartilaginea, fenomeni di ossificazione dei tessuti molli e metabolismo osseo.

Parole chiave - Osteoartrosi, osteoporosi, vitamina D.

Key words - Osteoarthritis, osteoporosis, vitamin D.

BIBLIOGRAFIA

1. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Kelly PJ, Eisman JA. A longitudinal study of the effect of spinal degenerative disease on bone density in the elderly. *J Rheumatol* 1995; 22: 932-6.
2. Schouten JS, Valkenburg HA. Classification criteria: methodological considerations and results from a 12 year following study in the general population. *J Rheumatol Suppl* 1995; 43: 44-5.
3. Chaisson CE, Zhang Y, McAlindon TE, Hannan MT, Aliabadi P, Naimark A, Levy D, Felson DT. Radiographic hand osteoarthritis: incidence, patterns, and influence of pre-existing disease in a population based sample. *J Rheumatol* 1997; 24: 1337-43.
4. Dieppe P, Lim K. Osteoarthritis. Clinical features and diagnostic problems. In: Klippel J H, Dieppe P (Eds.): *Rheumatology*, London, 1998, pp: 8.3.12-8.3.13
5. Adami S, Viapiana O. Nuove prospettive nella patogenesi dell'artrosi. *Reumatismo* 2001; 53: 18-25.
6. The epidemiology of chronic rheumatism, vol.2 Atlas of standard radio-graph. Oxford Blackwell Scientific, 1963.
7. del Puente A, Heyse SP, Mandes MG, Mantova D, Carpinelli A, Nutile G, et al. Epidemiology of osteoporosis in women in southern Italy. *Aging* 1998; 10: 53-8.
8. Maggi S, Sorenson AW, Steel K. The need for a strict methodology in dietary surveys: The experience of the WHO Osteoporosis Project. *Aging Clin Exp Res* 1993; 5 (Suppl) 1: 23-8.
9. del Puente A, Postiglione A, Esposito-del Puente A, Carpinelli A, Romano M, Oriente P. Peripheral body fat has a protective role on bone mineral density in elderly women. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52: 690-3.
10. Deurenberg P, Weststrate JA, Seidell JC. Body mass index as a measure of body fatness: age and sex-specific prediction formulas. *British J Nutr* 1991; 65: 105-14.
11. Schurz MA, Rizzoli R, Mermillod B, Vasey H, Michel JP, Bonjour JP. A prospective study on socio economic aspects of the proximal femur. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1935-42.
12. Knight SM, Ring EFJ, Bhalla KA. Bone mineral density and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1025-6.
13. Lofman O, Larsson L, Ross I, Toss G, Berglund K. Bone mineral density in normal Swedish women. *Bone* 1997; 20: 167-74.
14. Steward A, Black AJ. Bone mineral density in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 464-7.
15. Mandes MG, del Puente A, Mantova D, Nutile G, Scognamiglio A, Oriente P. Densità minerale ossea e antropometria in un campione di popolazione femminile dell'area napoletana. *Reumatismo* 1993; 45 (S2):77.
16. Holick MF. Vitamin D requirements for humans of all ages: new increased requirements for women and men 50 years and older. *Osteoporos Int* 1998; 8: S24 -S29.