

*Editoriale***Mineralizzazione ossea e rischio cardiometabolico****DI RENZO L., SERGI S.**

Le patologie cardiovascolari sono la principale causa di morte, malattia e ospedalizzazione per entrambi i sessi in Europa (European Heart Network; <http://www.ehnheart.org>, 2008). Sebbene originariamente considerate patologie indipendenti, l'osteoporosi condivide molteplici fattori di rischio con le patologie cardiovascolari, quali il fumo, l'ipertensione, l'iperlipidemia e l'aterosclerosi, proposta quale processo patofisiologico comune.

Si stima che ci siano oggi, in Italia, circa 3,5 milioni di donne ed 1 milione di uomini affetti da osteoporosi. Poiché nei prossimi 20 anni la percentuale della popolazione italiana al di sopra dei 65 anni d'età aumenterà del 25%, dovremmo attendere un proporzionale incremento dell'incidenza dell'osteoporosi, con gravi conseguenze socio-sanitarie (Adami et al., 2009).

Lo sviluppo dell'osso dipende da processi di neoformazione e riassorbimento regolati dall'attività degli osteoblasti e osteoclasti, rispettivamente. Durante il corso della vita, si distinguono almeno 4 fasi di sviluppo dell'osso: crescita lenta prima dell'adolescenza; crescita rapida durante l'adolescenza, sotto l'influenza dell'ormone della crescita e degli ormoni steroidei; plateau con il raggiungimento del picco di massa ossea; declino, conseguente alla menopausa e/o all'invecchiamento. Ogni anno nella fase adulta, il 15-20% dell'osso è soggetto ad un processo

di rimodellamento, modulato da fattori sistemici e locali, che regolano l'osteoclastogenesi in maniera positiva o negativa, quali le interleuchine (IL)-1 β , IL-6, IL-11, IL-17, il fattore stimolante i granulociti ed i macrofagi (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor GM-CSF), il fattore stimolante i macrofagi (Macrophage colony-stimulating factor M-CSF), il fattore di necrosi tumorale- α (Tumor necrosis factor α , TNF- α), il recettore per l'attivatore del fattore-kB nucleare (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B, RANK), il ligando di RANK (RANKL), l'osteoprotogerina (Osteoprotogerin, OPG), il fattore di crescita trasformante (Transforming growth factor beta, TGF- β) (Suda et al., 1999; Boyle et al., 2003). Recenti studi convergono verso l'ipotesi che il ritmo di osteoclastogenesi e di riassorbimento osseo venga scandito dal bilanciamento dei livelli di RANKL e OPG (Khosla, 2001; Boyle et al., 2003).

L'età, il peso corporeo, il metabolismo ormonale, la leptina, i lipidi, la genetica, l'etnia, l'assunzione di calcio, la densità minerale ossea (Bone Mineral Density, BMD), la massa grassa ed i fattori ambientali, quali dieta ed attività fisica, tutti concorrono a determinare il rischio di osteoporosi e frattura ossea. In particolare, dati di letteratura suggeriscono che "il dialogo" fra tessuto osseo e grasso, a livello molecolare e cellulare, possa condurre ad una più fine com-

preensione di diverse patologie ad essi correlate. Relativamente alla patogenesi dell'osteoporosi (Rosen et al., 2004), viene ad oggi proposta l'ipotesi che l'aumento del grasso corporeo si associ alla perdita di osso. Tuttavia, i meccanismi che spiegano tale relazione rimangono ancora non del tutto chiariti, lasciando aperta la controversia su quale dei distretti corporei, massa magra o grassa, incida sulla mineralizzazione ossea (Pei, 2004; Wyshak et al., 2010; Reid et al., 2010).

La classica definizione del tessuto adiposo come organo di deposito di grasso è stata da tempo abbandonata; numerosi studi, infatti, hanno riconosciuto il tessuto adiposo quale organo endocrino a tutti gli effetti, che produce una vasta gamma di ormoni e citochine implicate nel metabolismo del glucosio (adiponectina, resistina), dei lipidi (cholesterol ester transfer protein, CETP), nell'infiammazione (TNF- α , IL-6, la famiglia dell'IL-1), nella coagulazione (Plasminogen Activator Inhibitor 1, PAI-1), nella regolazione della pressione sanguigna (angiotensinogeno, angiotensina 2), nel comportamento alimentare (leptina), importanti per la corretta funzione di organi e tessuti come il muscolo, il fegato, il sistema nervoso e il tessuto osseo. Mediante le numerose adipocitochine si viene ad instaurare una trasmissione di segnali, un "dialogo (*cross-talk*)" tra i diversi tessuti, di importanza fondamentale per il controllo della composizione corporea e del dispendio energetico. Nell'obesità, l'iperglicemia e l'accumulo di lipidi deregolano la produzione delle adipocitochine del tessuto adiposo, promuovendo un circolo vizioso tra stress ossidativo, infiammazione cronica di basso grado ed ipossia, che determinano la manifestazione delle complicanze metaboliche associate all'obesità, tra cui l'insulino-resistenza e l'aterosclero-

si. La leptina è considerata un possibile candidato nel "dialogo" tessuto adiposo-osso per il suo effetto diretto ed indiretto, mediato dalla modulazione ormonale e del sistema adrenergico sugli osteoblasti, osteoclasti ed i loro precursori, in particolare stimolando l'asse RANKL/OPG. (Ambati et al., 2010; Rosen et al., 2009).

Adipociti, condroblasti, mioblasti ed osteoblasti condividono la stessa origine, le cellule mesenchimali del midollo osseo (MSC, mesenchymal stem cells). Fattori di trascrizione, come CEBP- α , β e δ (CCAT/enhancer binding protein- α , β e δ), PPAR γ (Peroxisome proliferator-activated receptor- γ) e SREBP1 (sterol-regulatory element-binding transcription factor 1) sono i fattori guida per il differenziamento degli adipociti; d'altra parte, altri fattori di trascrizione e mediatori molecolari, quali le proteine morfogeniche dell'osso (bone morphogenetic proteins BMPs), le proteine di attivazione della cascata Wnt ed il fattore di crescita insulino simile (IGF-1 insuline-like growth factor), IGFs, controllano il differenziamento degli osteoblasti e la formazione dell'osso (Harada et al., 2003). Le cellule mature dell'osso secernono fattori che influenzano la sensibilità all'insulina, quali l'osteocalcina (Confavreux et al., 2009), mentre le cellule adipocitiche producono citochine pro-infiammatorie che regolano, d'altra parte, il differenziamento degli osteoblasti. Ciò a riprova di quanto i due tessuti siano strettamente legati.

Studi su gemelli e famiglie hanno dimostrato che la familiarità gioca un ruolo preponderante per la determinazione della BMD, del turnover osseo, le dimensioni dello scheletro, l'incidenza di fratture ossee (Duncan et al., 2008). Studi di associazione propongono diversi polimorfismi genetici quali candidati nel calcolo del rischio di osteoporosi e

di frattura ossea (Ferrari et al., 2008), perché in grado di influenzare l'espressione genica e la funzionalità di proteine coinvolte nel metabolismo osseo. I geni candidati per l'osteoporosi possono essere classificati a seconda della loro funzione, quale la regolazione degli osteoblasti ed osteoclasti, della struttura e turnover del collagene e dei minerali, e dei *pathway* ormonali (Duncan et al., 2008).

Studi futuri potranno chiarire la co-

municazione tra organi e tessuti, nonché la loro autoregolazione.

Interventi precoci ed efficaci per la prevenzione non potranno prescindere dalla profonda conoscenza della patologia stessa e quindi dai meccanismi fisiologici che ne sono alla base. Un approccio integrato nell'ambito della fisiopatologia servirà a definire nuove e idonee terapie per le patologie cronico-degenerative, tra cui l'osteoporosi e le patologie cardiovascolari.

BIBLIOGRAFIA

- ADAMI S, BERTOLDO F, BRANDI ML, CEPOLLARO C, FILIPPONI P, FIORE E, FREDIANI B, GIANNINI S, GONNELLI S, ISAIA GC, LUISETTO G, MANNARINO E, MARCOCCI C, MASI L, MEREU C, MIGLIACCIO S, MINISOLA S, NUTI R, RINI G, ROSSINI M, VARENNA M, VENTURA L, BIANCHI G: Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis. *Reumatismo*, 61, 260-284, 2009.
- AMBATI S, LI Q, RAYALAM S, HARTZELL DL, DELLA-FERA MA, HAMRICK MW, BAILE CA: Central leptin versus ghrelin: effects on bone marrow adiposity and gene expression. *Endocrine*, 2010 37, 115-23, Epub 2009.
- BOYLE WJ, SIMONET WS, LACEY DL: Osteoclast differentiation and activation. *Nature*, 423, 337-342, 2003.
- CONFAVREUX CB, LEVINE RL, KARSENTY G: A paradigm of integrative physiology, the crosstalk between bone and energy metabolisms. *Mol Cell Endocrinol*, 310, 21-9, 2009.
- DUNCAN EL, BROWN MA: Genetic studies in osteoporosis-the end of the beginning: *Arthritis Res Ther*, 10, 214, 2008.
- FERRARI S: Human genetics osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol*, 22, 723-735, 2008.
- EUROPEAN HEART NETWORK: Cardiovascular disease statistics. Disponibile su <http://www.ehnheart.org> (2008 edition).
- HARADA S, RODAN GA: Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature*, 423, 349-355, 2003.
- ISAIA GC, D'AMELIO P, DI BELLA S, TAMONE C: Is leptin the link between fat and bone mass? *J Endocrinol Invest*, 28 (10 Suppl), 61-5, 2005.
- KHOSLA S: MINIREVIEW: The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology*, 142, 5050-5055, 2001.
- PEI L, TONTONOV P: Fat's loss is bone's gain. *J Clin Invest*, 113, 805-806, 2004.
- REID IR: Fat and bone. *Arch Biochem Biophys*, 503, 20-7, 2010.
- ROSEN, CJ, KLIBANSKI A: Bone, Fat, and Body Composition: Evolving Concepts in the Pathogenesis of Osteoporosis. Review. *Am J Med*, 122, 409-414, 2009.
- ROSEN CJ: Bone: serotonin, leptin and the central control of bone remodeling. *Nat Rev Rheumatol*, 5, 657-8, 2009.
- SUDA T, TAKAHASHI N, UDAGAWA N, JIMI E, GILLESPIE MT, MARTIN TJ: Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocr Rev*, 20, 345-357, 1999.
- WYSHAK G: Percent body fat, fractures and risk of osteoporosis in women. *J Nutr Health Aging*, 14, 428-32, 2010.