

OBESITÀ, ORGANO ADIPOSO, OSSO E AZIONE INSULINICA: QUALE *LINK*?

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

L'osso è esposto a continuo rimodellamento, ad opera sia degli osteoblasti che degli osteoclasti. È opinione comune che l'obesità sia associata a una maggiore densità minerale ossea e rappresenti un fattore protettivo nei confronti di osteoporosi e fratture. Studi recenti hanno dimostrato invece che **l'obesità, in particolare l'accumulo di grasso viscerale, è correlata inversamente con la densità minerale ossea e positivamente con il rischio di frattura** (1-3).

Utilizzando biopsie dell'osso iliaco, per esaminare il rimodellamento osseo, e DEXA per quantificare il grasso addominale, Cohen et al hanno recentemente dimostrato, in donne fertili con normale densità ossea, che le donne appartenenti al terzile maggiore di grasso addominale avevano minore volume e distensibilità dell'osso trabecolare, maggiore porosità corticale e riduzione (64%) della formazione ossea rispetto alle donne del terzile inferiore, indipendentemente da età e BMI (3).

Meccanismi responsabili del maggiore rischio di osteoporosi nell'obesità viscerale

Alcuni autori ritengono che la riduzione della secrezione di **GH**, ormone che esercita effetti anabolici sugli osteoblasti, sia responsabile del deficit di formazione ossea.

Un secondo meccanismo è il decremento dei livelli circolanti e della produzione osteoblastica di **osteocalcina**, proteina coinvolta nel metabolismo del calcio e nella formazione dell'osso (4).

Un terzo processo sarebbe l'espansione del **grasso contenuto nel midollo osseo** a spese della osteoblasto-genesi, considerando che osteoblasti e adipociti nel midollo osseo derivano da una comune cellula mesenchimale multipotente. Non esiste invece una chiara dimostrazione, nei pazienti con obesità viscerale, dell'aumento del numero o dell'attività degli osteoclasti.

Un altro importante fattore è il riscontro che la maggiore quantità di grasso corporeo e il BMI sono associati con bassi livelli circolanti di 25-idrossi-vitamina D (**25OHD**) (5-6), condizione che determina anche un aumento dei livelli circolanti di PTH con effetto sfavorevole sulla densità ossea (7).

Elevati livelli sierici di **osteopontina** (OPN), molecola prodotta dagli osteoclasti, ma anche da adipociti e cellule del sistema immunitario, sono associati a un maggiore rischio di osteoporosi nelle donne in menopausa (8).

Infine, il **tumor necrosis factor** (TNF- α), citochina pro-infiammatoria prodotta dai macrofagi attivati, ma anche dagli adipociti e da altri modelli cellulari, è prodotta in maggiori quantità nell'obesità. Il TNF- α promuove l'osteoclasto-genesi e simultaneamente inibisce l'attivazione degli osteoblasti dalle cellule progenitrici (8). Inoltre inibisce l'espressione dei geni coinvolti nella formazione dell'osso, quelli che portano alla sintesi della fosfatasi alcalina, del recettore della vitamina D e del recettore del PTH (8).

Altri fattori che potrebbero essere coinvolti nel maggiore rischio di osteoporosi nell'obesità sono la osteoprotegerina (OPG), la maggiore produzione di leptina ed il deficit di adiponectina.

Per quanto attiene all'**OPG**, gli osteoblasti regolano la formazione degli osteoclasti mediante due meccanismi. Il primo è costituito dal ligando del recettore dell'attivatore di NF-kB (RANK-L), che, legando RANK, espresso alla superficie delle cellule ematopoietiche, induce la differenziazione di queste in osteoclasti. Il secondo meccanismo è rappresentato dalla OPG, molecola secreta dagli osteoblasti e che lega RANK-L, così prevenendo l'attivazione di RANK e, quindi, la formazione di osteoclasti.

Anche la **leptina** è un importante fattore regolatorio della massa ossea, con meccanismi diretti e indiretti. Il meccanismo più conosciuto attiva specifici neuroni ipotalamici che stimolano l'attività del sistema simpatico, con attivazione dei recettori β 2-adrenergici degli osteoblasti, inibizione della produzione di osteocalcina attiva (non decarbossilata) e della differenziazione dei precursori in osteoblasti (8). Inoltre la leptina attiva il CART (*cocaine amphetamine-regulated transcript*), che inibisce il riassorbimento osseo.



Per quanto concerne l'**adiponectina**, questa proteina può modulare il *turn-over* dell'osso mediante specifici recettori di cui sono dotati sia gli osteoblasti sia gli osteoclasti: l'adiponectina promuove proliferazione, differenziazione e attività degli osteoblasti, aumenta la secrezione di RANK-L e inibisce quella della OPG; negli osteoclasti, l'adiponectina inibisce l'osteoclasto-genesi mediata da RANK-L (8).

Metabolismo dell'osso, insulino-resistenza e metabolismo glucidico

Vitamina D

Bassi livelli circolanti di 25OHD favoriscono lo sviluppo di insulino-resistenza, condizione metabolica che può favorire il deficit di vitamina D (5).

Osteocalcina

L'osteocalcina è attivata mediante decarbossilazione, fenomeno che si associa all'assunzione della capacità di esercitare effetti metabolici extra-ossei (4). La somministrazione sottocutanea di osteocalcina ricombinante in topi *wild-type* causa incremento di insulinemia e sensibilità insulinica, mentre i topi che non producono osteocalcina sono iperglicemici e ipoinsulinemici, hanno una massa β -cellulare più ridotta, ridotta sensibilità insulinica, deficit della spesa energetica e aumento del tessuto adiposo (4). A seguito del suo legame a specifici recettori delle cellule β -pancreatiche e delle cellule endocrine intestinali L, l'osteocalcina stimola la proliferazione delle cellule β -pancreatiche e la secrezione di insulina sia direttamente, sia indirettamente, tramite la secrezione di *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) (4). A sua volta, l'insulina stimola la produzione di osteocalcina da parte degli osteoblasti. Infine, studi *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato che l'osteocalcina promuove negli adipociti la sintesi di adiponectina, nota per la proprietà di aumentare la sensibilità all'insulina (4). Recentemente è stata dimostrata anche una relazione indipendente positiva tra i livelli circolanti totali di osteocalcina e la massa magra (9). Studi epidemiologici trasversali e prospettici hanno dimostrato che bassi livelli circolanti di osteocalcina predispongono al rischio di sviluppare obesità addominale, insulino-resistenza e diabete tipo 2 (8).

Osteopontina

Numerosi meccanismi associano OPN a insulino-resistenza nei pazienti obesi, come reclutamento e attivazione di monociti circolanti nel tessuto adiposo, con secrezione di adipochine pro-infiammatorie, e nel fegato, con steatosi, infiammazione, insulino-resistenza e aumento della gluconeogenesi epatica (8).

TNF- α

Il TNF- α contribuisce alla condizione di infiammazione sistemica e insulino-resistenza, che caratterizza l'obesità viscerale e correla con l'espressione di TNF- α negli adipociti umani (8).

Osteoprotegerina (OPG)

OPG e RANK-L sono espresse non soltanto negli osteoblasti, ma anche negli adipociti. Gli studi epidemiologici trasversali disponibili non hanno dimostrato una chiara associazione significativa tra livelli circolanti di OPG e obesità, insulino-resistenza e densità ossea, probabilmente perchè i livelli sierici di OPG non riflettono quelli tissutali (8).

Leptina

La leptina è sintetizzata dagli adipociti maturi in risposta a modificazioni della massa grassa e dello stato nutrizionale (8). I suoi livelli plasmatici aumentano in maniera direttamente proporzionale al crescere del tessuto adiposo e del BMI, mentre si riducono acutamente in risposta al digiuno o alla restrizione calorica, segnalando a specifici nuclei ipotalamici una condizione di bilancio energetico negativo (8). La leptina è anche un ormone insulino-sensibilizzante e riduce il contenuto lipidico del muscolo e del fegato, promuovendo la β -ossidazione degli acidi grassi liberi, e la glicolisi e l'assemblaggio dei trigliceridi in particelle VLDL; infine, la leptina inibisce la gluconeogenesi e la lipogenesi (8). Peraltro, il costante aumento della leptina nell'obesità si associa a insulino-resistenza (8).

Adiponectina

La somministrazione di adiponectina ricombinante induce un significativo aumento di sensibilità all'insulina e un effetto anti-lipogenetico, anti-ossidante, anti-infiammatorio e anti-fibrotico (8). Pertanto, l'adiponectina esercita un effetto protettivo sull'incidenza e la gravità di differenti patologie metaboliche quali obesità, diabete, sindrome metabolica (8).

Bibliografia

1. Bredella MA, Torriani M, Ghomi RH, et al. Determinants of bone mineral density in obese premenopausal women. *Bone* [2011, 48: 748-54](#).
2. Compston JE, Watts NB, Chapurlat R, et al. Obesity is not protective against fracture in postmenopausal women: GLOW. *Am J Med* [2011, 124: 1043-50](#).
3. Cohen A, Dempster DW, Recker RR, et al. Abdominal fat is associated with lower bone formation and inferior bone quality in healthy premenopausal women: a transiliac bone biopsy study. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 2562-72](#).
4. Ducy P. The role of osteocalcin in the endocrine cross-talk between bone remodelling and energy metabolism. *Diabetologia* [2011, 54: 1291-7](#).
5. De Pergola G, Nitti A, Bartolomeo N, et al. Possible role of hyperinsulinemia and insulin resistance in lower vitamin D levels in overweight and obese patients. *Biomed Res Int* [2013, 2013: 921348](#).
6. Wamberg L, Christiansen T, Paulsen SK, et al. Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue: the effect of obesity and diet-induced weight loss. *Int J Obesity* [2013, 37: 651-7](#).
7. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, et al. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J Clin Endocrinol Metab* [2005, 90: 4119-23](#).
8. Musso G, Paschetta E, Gambino R, et al. Interactions among bone, liver, and adipose tissue predisposing to diabetes and fatty liver. *Trends Mol Med* [2013, 19: 522-35](#).
9. Liu J, Zhao H, Zhao L, et al. An independent positive relationship between the serum total osteocalcin level and fat-free mass in healthy premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 2146-52](#).