

## INTERFERENTI ENDOCRINI E OSSO: STATO DELL'ARTE

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

### Introduzione

Gli interferenti endocrini (*Endocrine Disrupting Chemicals*, EDCs) sono sostanze esogene che interferiscono con la sintesi, la secrezione, il trasporto degli ormoni e il legame ai loro recettori; pertanto, modificano l'omeostasi dell'organismo, la crescita e la funzione riproduttiva (1). Nonostante sia noto che gli ormoni sessuali interferiscono con il metabolismo dell'osso, solo da pochi anni si sta indagando l'effetto che gli EDCs hanno sul tessuto osseo.

### Bisfenolo A

L'EDC più studiato per la sua azione sull'osso è il bisfenolo A (BPA), impiegato nella produzione di materie plastiche, elettrodomestici, dispositivi elettronici, giocattoli, strumenti per la cucina, tubi, bottiglie di plastica e contenitori per alimenti (1). Il contatto con il BPA avviene direttamente, per via orale o attraverso la cute, oppure indirettamente, attraverso l'inquinamento ambientale e la catena alimentare (1).

Il BPA si lega a numerosi recettori del nostro corpo, compresi quelli presenti nell'osso: avendo una struttura simile al 17 $\beta$ -estradiolo (E2), si lega ai recettori  $\alpha$  e  $\beta$  dell'E2, con affinità circa 2.000–10.000 volte più debole (1). In soggetti esposti al BPA sono stati riscontrati ridotti livelli sierici di testosterone (T) per un'azione anti-androgena indiretta (stimolo dell'aromatasi, con trasformazione di androgeni in estrogeni) (1). L'azione del BPA sull'osso è mediata da queste inter-relazioni con gli ormoni sessuali e il loro metabolismo; inoltre, attiva i processi infiammatori, mediante la liberazione di citochine che interferiscono con il metabolismo osseo.

In *vitro* l'aggiunta di BPA al mezzo di coltura riduce il numero di osteoblasti e la formazione di osso; inoltre sopprime anche l'attività osteoclastica ma gli studi al riguardo sono pochi (1). La risposta dell'osso al BPA sembra essere difasica (4), a forma di U capovolta: a basse dosi favorirebbe l'apposizione ossea, mentre a concentrazioni maggiori sarebbe dannoso (2). I lavori che valutano l'azione del BPA sull'osso nell'uomo sono soltanto due (1), che non rilevano una chiara associazione fra esposizione a BPA e osteoporosi.

La preoccupazione che il BPA potesse danneggiare la salute dell'uomo, soprattutto in considerazione del suo impiego nella produzione di *biberon* per neonati, ha indotto il Ministero della Salute a indicare le quantità massime di BPA che possono essere assorbite:

- neonati fino a 3 mesi: 0.2  $\mu$ g/kg di peso corporeo/die;
- bambini fra 6 e 12 mesi: 13  $\mu$ g/kg di peso corporeo/die.

### Cadmio

Il Cd è presente ovunque, perché in passato è stato impiegato nella produzione di pesticidi e di materiale elettrico ed è presente anche nei vegetali e in diversi prodotti ittici; i fumatori ne assumono con le sigarette quantità maggiori che con gli alimenti, poiché il tabacco è ricco di Cd.

Il Cd può indurre osteomalacia e osteoporosi probabilmente agendo sui recettori degli estrogeni. In *vitro* l'aggiunta di Cd al liquido di coltura di osteoblasti umani ne determina la necrosi (3). Anche il Cd è attentamente monitorato dal Ministero della Salute.

### Diossina, policlorobifenili (PCB), ftalati, idrocarburi policiclici aromatici (PAH)

Dopo l'incidente di Seveso del 1976 sono stati valutati gli effetti della diossina sulla salute dell'uomo e degli animali; in particolare, è stato evidenziato nei ratti che la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-P-diossina riduce la crescita dell'osso e ne determina fragilità (4). Sono state esaminate anche 267 donne esposte all'incidente: non sono state evidenziate anomalie scheletriche, ma va comunque sottolineato che in quel momento 219/267 non avevano ancora raggiunto il picco di massa ossea e 48 erano già in menopausa (4).

I PCB sono presenti in isolanti termici ed elettrici, lubrificanti e oli da taglio. In uno studio condotto nei ratti dall'Istituto Superiore di Sanità si è osservato che i PCB riducono la massa ossea e lo spessore della corticale soprattutto nei maschi (5).



Anche gli ftalati influenzano il *turn-over* dell'osso. In uno studio americano sono stati dosati gli ftalati urinari in 480 donne in post-menopausa, riscontrando una correlazione inversa fra le loro concentrazioni e la BMD lombare ma non femorale (6); questa associazione era modificata dall'età e dal BMI (6).

Negli USA sono state determinate su uomini e donne le concentrazioni di 9 metaboliti urinari di PAH, che sono risultate inversamente correlate alla BMD del collo femorale: l'associazione variava in funzione del sesso e dello stato menopausale (più significativa dopo la menopausa) (7).

#### **Metilparabene (MBP), butilparabene (BPB), metossicloruro (MXC)**

MPB e BPB sono presenti nei cosmetici. Nei topi favoriscono l'obesità e riducono i livelli di propeptide N-terminale (P1NP), ma non modificano le concentrazioni del telopeptide C-terminale del collagene 1 (CTX-1): pertanto è ipotizzabile che riducano la neoformazione di osso ma non il riassorbimento (8).

Il MXC è una sostanza usata come pesticida, che ha attività estrogenica, anti-estrogenica e anti-androgenica. Nei ratti maschi riduce la BMD di vertebre e tibia e aumenta la porosità della corticale dell'osso (9).

#### **Acido palmitico (PA), acido oleico (OA)**

Il PA attiva nei topi l'osteoclastogenesi attraverso il sistema RANK-RANK ligando, determinando perdita di massa ossea (10). L'OA inibisce l'osteoclastogenesi indotta da PA (10). Concentrazioni elevate di PA riducono *in vitro* la funzione di osteoblasti di topo (10) e *in vivo* determinano riduzione dei marcatori di *turn-over* osseo (10).

#### **Conclusioni**

Gli EDCs interferiscono sul metabolismo e la salute dell'osso; tuttavia i risultati degli studi sia *in vitro*, su colture cellulari, che *in vivo*, sugli animali, sono eterogenei (1) perché possono attivare sia la formazione che il riassorbimento dell'osso (4). Gli studi epidemiologici nell'uomo sono pochi (1,6,7) e non conclusivi, data l'esposizione contemporanea a numerosi EDCs, con la difficoltà di individuare l'azione di ciascuno (4,6). Inoltre è stata studiata la possibile relazione fra EDCs e BMD, ma non è stato valutato se e quanto gli EDCs aumentino il rischio di frattura. In ogni caso l'azione degli EDCs è attentamente monitorata sia a livello nazionale che internazionale e questo controllo ci consentirà di disporre in futuro di dati epidemiologici più ampi.

#### **Bibliografia**

1. Chin KY et al. A review on the effects of bisphenol A and its derivatives on skeletal health. *Int J Med Sci* [2018, 15: 1043-50](#).
2. Vandenberg LN. Non-monotonic dose responses in studies of endocrine disrupting chemicals: bisphenol A as a case study. *Dose Response* [2013, 12: 259-76](#).
3. Brama M, et al. Cadmium-induced apoptosis and necrosis in human osteoblasts: role of caspases and mitogen-activated protein kinases pathways. *J Endocrinol Invest* [2012, 35: 198-208](#).
4. Eskenazi B, et al. Serum dioxin concentrations and bone density and structure in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect* [2014, 122: 51-7](#).
5. Celotti F, et al. Esposizione a PCB durante lo sviluppo e modificazioni delle funzioni neuroendocrine, metaboliche e del comportamento: uno studio integrato. Istituto Superiore di Sanità. Interferenti endocrini: valutazione e prevenzione dei possibili rischi per la salute umana. Rapporti ISTISAN [09/18: 42-3](#).
6. DeFlorio-Barker SA, et al. Association between bone mineral density and urinary phthalate metabolites among post-menopausal women: a cross-sectional study of NHANES data 2005-2010. *Int J Environ Health Res* [2016, 26: 326-45](#).
7. Guo J, et al. Association of urinary polycyclic aromatic hydrocarbons with bone mass density and osteoporosis in U.S. adults, NHANES 2005-2010. *Environ Pollut* [2018, 240: 209-18](#).
8. Hu P, et al. Differential effects on adiposity and serum marker of bone formation by post-weaning exposure to methylparaben and butylparaben. *Environ Sci Pollut Res Int* [2016, 23: 21957-68](#).
9. Fagnant HS, et al. Fetal and neonatal exposure to the endocrine disruptor, methoxychlor, reduces lean body mass and bone mineral density and increases cortical porosity. *Calcif Tissue Int* [2014, 95: 521-9](#).
10. Alsahli A, et al. Palmitic acid reduces circulating bone formation markers in obese animals and impairs osteoblast activity via C16-ceramide accumulation. *Calcif Tissue Int* [2016, 98: 511-9](#).